



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” - ВАРНА  
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ  
УС ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ, ХЕПАТОЛОГИЯ И ХРАНЕНЕ**

**Д-Р ЛИЛИ СЛАВЧЕВА ТРИФОНОВА**

**ОПТИМИЗИРАНЕ НА КЛИНИЧНИЯ ПОДХОД И  
ДИЕТОЛЕЧЕНИЕТО ПРИ ГЛУТЕНОВА ЕНТЕРОПАТИЯ**

## **АВТОРЕФЕРАТ**

**на Дисертационен труд  
за придобиване на научна и образователна степен  
„Доктор”**

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ  
ПРОФ. Д-Р ИСКРЕН КОЦЕВ, ДМН**

**Варна**

**2018**

Дисертационният труд съдържа 236 страници, включващи 22 таблици и 42 фигури. Цитирани са 341 литературни източници, от които 12 на кирилица и 329 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на катедрен съвет на Катедрата по Вътрешни болести при МУ „Проф.Параскев Стоянов” - Варна на 10.01.2018г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на ..... от ..... часа в ..... на открито заседание на Научното жури. Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на МУ „Проф.Параскев Стоянов” - Варна

*Посвещавам този труд на светлата памет на  
моите родители - Недка и Славчо Грудеви*

*Лили Грудева*

## СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	8
3. ИЗСЛЕДВАНИ ПАЦИЕНТИ.....	9
4. ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ .....	9
5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	11
6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	91
7. ИЗВОДИ.....	92
8. ПРИНОСИ .....	94

СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	95
--------------------------------------------------------------	----

НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ И ДОКЛАДИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	95
--------------------------------------------------------------------	----

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК**

**ГЕ** - глутенова ентеропатия

**ГЧ** - глутенова чувствителност

**БГД** - безглутенова диета

**КЖ** - качество на живот

**АЛАТ** - аланинаминотрансфераза

**АСАТ** - аспартатаминотрансфераза

**ГГТ** - гамаглутамилтрансфераза

**ДНК** - дезоксирибонуклеинова киселина

**КТ** - компютърна томография

**ФГДС** -фиброгастродуоденоскопия

**ХЕ** – холинестераза

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК**

**CD** - celiac disease

**AGA** - antigliadin antibodies

**ARA** - antireticulin antibodies

**EMA** - endomysium antibodies

**BMI** - body mass index

**ELISA** - enzyme-linked immunosorbent assay

**ESPHGAN** - European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

**GFD** - gluten-free diet

**HLA** - human leukocyte antigen

**IEL** - intraepithelial lymphocyte

**Ig** - immunoglobulin

**IL** - interleukin

**PGWB** -Psychological General Well - Being

**QoL** - quality of life

**SF** - 36 Short-Form Health

**TG2** - transglutaminase2

**TG2A** - transglutaminase 2 antibody

**Th** - helper T lymphocyte

**TNF** - tumour necrosis factor

**VCE** - video capsular endoscopy

**WHO** -World Health Organisation

## ВЪВЕДЕНИЕ

Глутиновата ентеропатия е едно от най-разпространените аутоимунни стомашно чревни разстройства. Заболяването е хронична, аутоимунна форма на ентеропатия – с прицелен орган тънкото черво, в генетично предразположени деца и възрастни, малко по-често при жени отколкото при мъже и води до поява на малдигестия и малабсорция. Глутиновата ентеропатия се характеризира с имунно-медиано увреждане на йеюеналната лигавица при генетично възприемчиви лица от прием на глютен. Глутенът представлява белтък, който се среща в пшеница, ръж, ечемик и отчасти в овес. Част от болните понасят овес без последствия, но е необходима индивидуална преценка и строг контрол. Болните с глютинова ентеропатия не понасят алкохол разтворимата фракция на глютеина-глиадин.

Излагането на човешкият организъм на глютиновото въздействие при прием на различни хранителни и нехранителни вещества предизвиква мултисистемно разстройство с широка гама от клинични прояви – най-известната, от които е ГЛУТИНОВАТА ЕНТЕРОПАТИЯ.

Настъпи времето за преоткриване на болестта Глутинова ентеропатия при възрастни, където броят им непрекъснато расте. Заболяването е често, особено при възрастни и лесно се пренебрегва от много клиницисти. Отдавна е забравен митът за „изключително детска болест”. Разпознаването на типичните клинични симптоми като хронична диария, коремна болка, забавяне на растежа е лесно. Екстраинтестиналните прояви на заболяването обаче по-бързо се превръщат в по-скоро правило, отколкото изключение. В световен мащаб разпространението на заболяването се оценява на 1% от общата популация. Нещо повече, голям процент от случаите остават недиагностицирани до по-късна възраст. Средното забавяне на диагнозата може да достигне между 3-13 години. Освен това за всеки признат случай, остават 8 недиагностицирани. Големият брой недиагностицирани и оттам нелекувани пациенти и тежките последствия от това (риск от свързани заболявания и сериозни усложнения), лошо качество на живот и неравносечно социално положение, създава необходимостта от целенасочено търсене на съвременни методи за диагностика, програми включващи скрининг на рискови лица, нови стратегии за диетолечение, обучение и активно наблюдение на пациентите с Глутинова ентеропатия. Въпреки

напредъка на съвременните технологии и фармацевтични еквиваленти за лечение – Безглутеновата диета си остава „крайъгълен камък” в третирането на пациентите за цял живот. Стратегията на серологичен скрининг (приложим в някои страни или отхвърлен в други), на определени групи от пациенти с хронична умора, необяснима желязо-дефицитна анемия, хипертрансаминаземия или други автоимунни заболявания, показва, че преформулирането на Глутеновата ентеропатия като системно автоимунно заболяване е ключът към ранното диагностициране. Предизвикателството на нашата епоха е да осъзнаем, че ГЕ може да се представи с маската на изключително много заболявания извън стомашно-чревния тракт и нейното атипично представяне, поставя въпроса за търсене на нови, актуализирани диагностични и терапевтични парадигми на болестта. Липсата на други разработки в тази насока при възрастни пациенти в България е в основата на нашата мотивация за работа в тази област.

## **2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

**2.1. ЦЕЛ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД** – Да се извърши съвременна оценка на клинично-диагностичните особености, диетотерапията, наблюдението и обучението на пациенти с глутенова ентеропатия.

### **2.2 ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

1. Да се дефинират особеностите в клиничната характеристика на заболяването.
2. Да се анализират резултатите от лабораторните, инструментални, имунологични и хистоморфологични изследвания..
3. Да се разработи алгоритъм за диагностика, диетолечение и проследяване на пациентите.
4. Да се проучи индивидуалното качество на живот при пациентите с ГЕ, преди и след въвеждане на БГД.
5. Да се създаде регистър на болните с ГЕ към клиниката по Гастроентерология на Медицински Университет гр. Варна.
6. Да се анализира ролята на диетолога в откриването, диагностиката, лечението, проследяването и обучението на пациентите.
7. Да се разработи стратегия за справяне със социалната изолация, специфичните особености на диетолечение в различни ситуации и възможностите за успешно справяне с БГД.



### **3. ИЗСЛЕДВАНИ ПАЦИЕНТИ**

За постигане целите на настоящия труд бяха изследвани **112 лица** с глутенова ентеропатия и 22 с глутенова чувствителност за сравнителна група - общо **134 пациенти**. Клиничното наблюдение включва пациенти, преминали през клиниката по Гастроентерология на МБАЛ „Св. марина“ от месец януари 2005 до месец юни 2015 г. Включени са 34 мъже и 78 жени на възраст от 18 до 76 години.

За да извършим сравнение използвахме контролна група от 22 пациенти – 6 мъже и 16 жени на възраст от 18 до 41 години.

При всички лица е направен ретроспективен преглед и анализ на медицинската документация. От началото до края на наблюдението са осъществени по най-малко 2 прегледа годишно, проведени са регулярни лабораторни и инструментални изследвания и диетологични консултации. Всички пациенти са подписали информирано съгласие за участие в клиничното наблюдение.

Изследването е одобрено от КЕНИ към МУ-Варна.

### **4. ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ**

Всички пациенти бяха изследвани по класическите клинични правила с основните диагностични методи-анамнеза и физикален преглед (оглед, палпация, перкусия, аускултация). Информацията беше внасяна в индивидуален фиш за всяко лице.

#### **4.1. ЛАБОРАТОРНО-КЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ**

Преобладаващата част от лабораторните и инструментални изследвания на пациентите в дисертационния труд са извършени в УМБАЛ ”Света Марина” гр. Варна.

Включените в това наблюдение пациенти бяха подложени на следните клинично-лабораторни изследвания: хемоглобин, хематокрит, еритроцити, левкоцити, тромбоцити, серумно желязо, ТЖСК, трансферин, феритин, трансферинова сатурация, урея, креатинин, кръвна захар, холестерол, 3-глицериди, общ белтък, албумини, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ, ХЕ, общ и директен билирубин.

#### **4.2. ИМУНОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ**

Осъществени са в имунологичната лаборатория към УМБАЛ „Св. Марина”. Изследвани са количествено по имуносорбентен метод - ELISE.

### **4.3. УЛТРАЗВУКОВО ИЗСЛЕДВАНЕ НА КОРЕМНИ ОРГАНИ**

При всички пациенти е извършена абдоминална ехография на коремните органи с насочено описание на: дебелина на тънкочревната стена, перисталтика, тънкочревно съдържимо, размер, ехогенна структура, повърхност и еластичност на черния дроб, обем на жлъчния мехур, размери на слезката, наличие на свободно-подвижна течност в коремната кухина, наличие на увеличени мезентериални лимфни възли.

Ехографското изследване се осъществяваше с ултразвуков апарат Aloka ProSound 5500.

### **4.4. ФИБРОЕЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНОСКОПИЯ**

На всички пациенти е извършена фиброезофагогастро-дуоденоскопия с оглед установяване белези на дуоденална атрофия. Изследването е проведено с видеоендоскоп Olympus GT-180Q

### **4.5. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ**

За обработката на данните от проведените изследвания в дисертацията са приложени последователно подходящи статистически методи.

- Дисперсионен анализ - проверка на хипотези за равенство между средни равнища на изследваните показатели

- Вариационен анализ - представяне на статистическо разсейване по разновидности на даден признак

- Корелационен анализ - изучаване на корелации между променливи

- Сравнителен анализ(оценка на хипотези) - статистическо сравнение на резултатите за да се представи разликата между изследваните групи от признаци

- Графичен и табличен метод за изображение на получените резултати

- Независимите (факторни) променливи в моделите са различни лабораторни показатели, които се изследват за две съвкупности

- Използван е статистически софтуерен пакет SPSS 19, Статистика 5.0

- Обследването на качеството на живот използва анкетен метод, визуална аналогова скала

## 5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### 5.1. ХАРАКТЕРИСТИКА НА ИЗСЛЕДВАНИТЕ ПАЦИЕНТИ.

Клиничното наблюдение включва 112 пациенти с глутенова ентеропатия и 22 с Глутенова чувствителност преминали през клиниката по Гастроентерология за периода от месец януари 2005 година до месец юни 2015 година. Включени са **34 мъже** – или 30,35% и **78 жени** или 69,64% на възраст от 18 години до 76 години - средна възраст- **39,21 години**.

Таблица 1. Клиничната характеристика на групата от пациенти с ГЕ

<i>Демографска характеристика</i>	<b>Брой/%</b>
<i>Ср. възраст при диагностициране</i>	39.21г.
<i>Жени</i>	78(69.64%)
<i>Мъже</i>	34(30.35%)

Съотношението **жени към мъже** в нашата извадка е **2,3:1**, съпоставимо с литературните данни.

Средна възраст при мъже - 38,61 години

Средна възраст при жени - 39,51 години

Контролната група включва – 22 пациента, 6-мъже и 16 жени на възраст между 18 години и 41 години. Средната възраст на контролната група е 25,18 години.

Таблица 2 . Структура на изследваните пациенти според здравословното състояние

<b>Диагноза</b>	<b>Брой случаи</b>	<b>Структура %</b>
ГЕ	112	83.60%
ГЧ	22	16.40%
Общо	134	100

Основната група от изследвани е тази с наличие на ГЕ. Тя представлява близо 84% от наблюдаваните пациенти .

### 5.1.1. РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ПОЛ И ВЪЗРАСТ

Възрастовото разпределение е както следва:

**18-20 г. - 10**

**21-30 г. - 28**

**31-40 г. - 28**

**41-50 г. - 17**

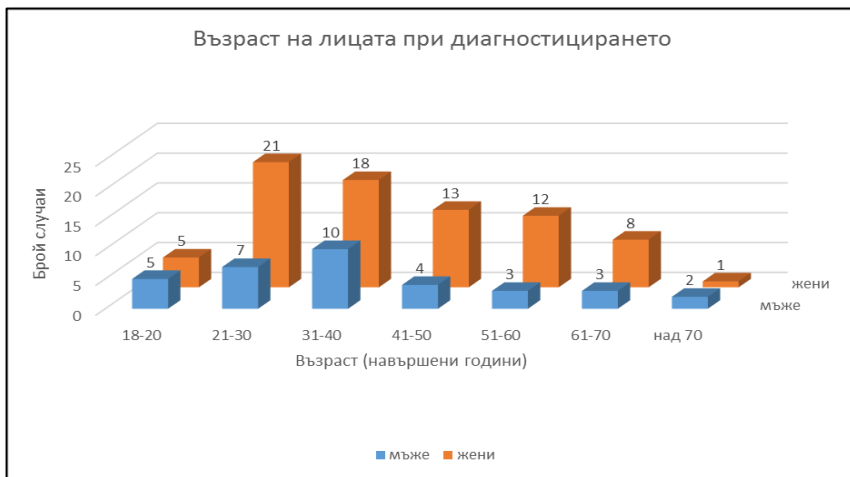
**51-60 г. - 15**

**61-70 г. - 11**

**над 70 години – 3**

Таблица 3. Брой диагностицирани лица по възраст

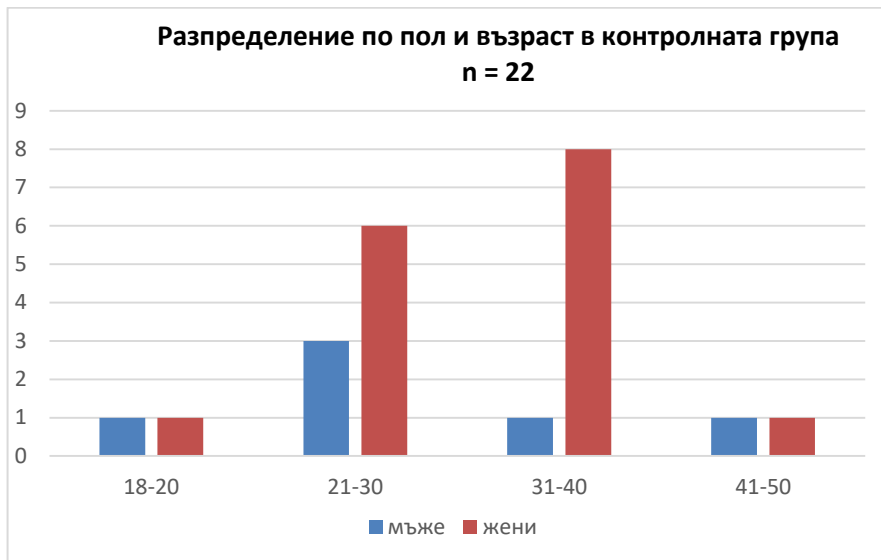
Възраст	мъже	жени
18-20	5	5
21-30	7	21
31-40	10	18
41-50	4	13
51-60	3	12
61-70	3	8
над 70	2	1



Фиг. 1. Възраст на лицата при диагностицирането

До 20 годишна възраст с прояви на заболяването са 8,9% лица. Преобладаваща е групата от 21 до 40 годишна възраст - 50% от наблюдаваните в нашата извадка (сравнима с литературните данни).

Над 70 годишна възраст процентното съотношение възлиза на 2,6 % по наши данни.



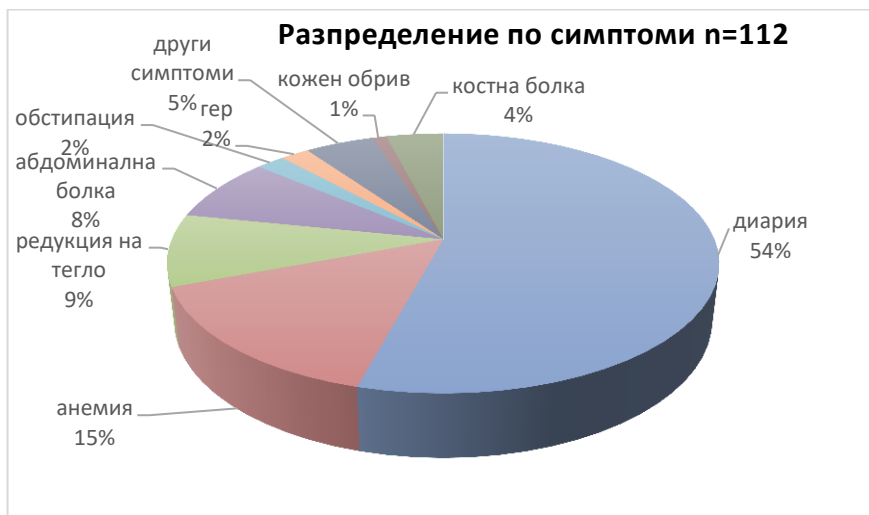
Фиг. 2. Възрастово разпределение в контролната група

Процентното разпределение на пациентите с Глутенова чувствителност е както следва: мъже - 28%, жени - 72% със средна възраст - 25,18 години.

#### **5.1.2. РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ СПОРЕД КЛИНИЧНАТА ИЗЯВА.**

Най-честите презентации на заболяването са оформени в следната група от симптоми.

На фиг. 3 са показани най-честите симптоми докладвани от наблюдаваните от нас пациенти. Видно е, че най-широко представени са 3 основни гастро-интестинални симптома: диария с най-голям дял - 54%, следвани от коремна болка, редукция на тегло, ГЕР, обстипацията в нашата извадка възлиза на 2% от изследваните.



Фиг. 3. Разпределение по симптоми

Към добре известните заболявания - Глутенова ентеропатия и алергия към пшеница се прибавя нова клинична единица - Глутенова чувствителност (NCGS) - характеризираща се с клинични признаци на ГЕ (предизвикани от глутен), но без същите диагностични критерии. Връзката с IBS очевидна.

Все повече клинични студии доказват вероятността симптомите на пациентите да се дължат и на употребата на ферментиращи въглехидрати (FodMAPs), които са в изобилие в съдържащите глутен зърнени храни.

Освен това използването на широк набор от оценка на симптомите и липса на стандартизирана форма на точкуване на тези симптоми, създава сериозни пречки за по-нататъшен напредък в изучаването на тези заболявания.

Диагнозата на ГЧ трябва да се има предвид при персистиращи чревни и извънчревни симптоми и изключена диагноза ГЕ. За съжаление не съществува чувствителен биомаркер за разграничаване на различните нарушения, свързани с приема на глутен. Поради това диагнозата се основава на създаване на ясна причинно-следствена връзка между приема на глутен и появата на симптомите. Целта на потвърждение на диагнозата ГЧ, трябва да бъде :

- 1) оценка на клиничния отговор към БГД
- 2) измерване ефекта от повторното въвеждане на глутен след период на лечение с БГД.

Не на последно място анализ на серологичните изследвания. IgA-EMA, IgA-TTG са негативни. По-често от 50% от случаите са IgG-AGA +/- положителни, което корелира и с нашите изследвания. След започване на БГД антителата по-бързо се нормализират при ГЧ.

Клиничното лице на ГЧ прилича, а може да бъде и част от неправилни имунни отговори, непоносимост към слабо смилаеми ферментиращи въглехидрати в пшеницата или комбинацията от тях. Пациентите с ГЧ изпитват тежест от това състояние и системата на здравеопазване трябва да им окаже необходимата правилна помощ. Очевидно е, че трябва да се стремим да предоставим облекчение на тези, които наистина се нуждаят от диетични ограничения.

Лечението на глутеновата чувствителност си остава БГД. Състоянието е възможно да е преходно, да се създава глутенова толерантност, но е необходимо тези пациенти да се преразглеждат с течение на времето. Трябва да се подчертае, че FodMaps не може да са изцяло отговорни за появата на симптомите, отчетени при ГЧ. Голяма част от пациентите се оплакват от резолюция на симптомите, докато са на БГД, въпреки че продължават да поемат ферментиращи въглехидрати от други източници, като например-бобови храни.

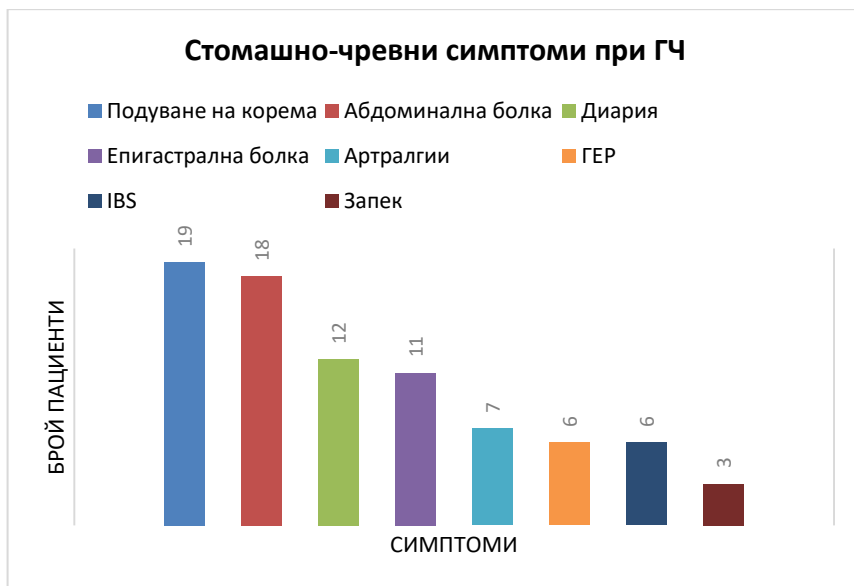
Въпреки възможния плацебо ефект на хранителната интервенция, демонстрирането на ясна връзка между глутеново поглъщане и появата на симптомите, в някои случаи и глутеново предизвикателство са решаваща стъпка в диагностичния алгоритъм. Въпреки, че валидиран биомаркер за ГЧ не е на разположение, изработване на диагностични критерии, може да помогнат за оптимизиране на клиничните грижи и за избягване на самодиагностика на Глутенова чувствителност.

Таблица 4. Различните характеристики на ГЕ и ГЧ

	<b>ГЕ</b>	<b>ГЧ</b>
Време за глутенова експозиция и поява на симптомите	Седмици, години	ежедневно
Патогенетични механизми	Автоимунитет адаптивен имунитет	възможна имунна реакция
HLA - принадлежност	HLA DQ2/DQ8-97% положително	липсва - възможно 50%-HLA DQ2/DQ8-+
Автоантитела	Почти винаги присъстват	не винаги присъстват
Ентеропатия	Почти винаги има промени	винаги отсъстват > IEL
Симптоми и компликации	Коморбидни състояния присъстват дългосрочно	отсъстват коморбидни състояния

В изследваната от нас група пациенти с насочващи клинични симптоми за Глутенова чувствителност се установиха биохимични признаци за малабсорбция, ниски нива на серумно желязо и феритин, както и ниво на витамин Д в около 20% от случаите. За сравнение много по-слабо изразени отколкото при пациентите с Глутенова ентеропатия.

Клиничната презентация на стомашните симптоми е отразена на фиг. 4



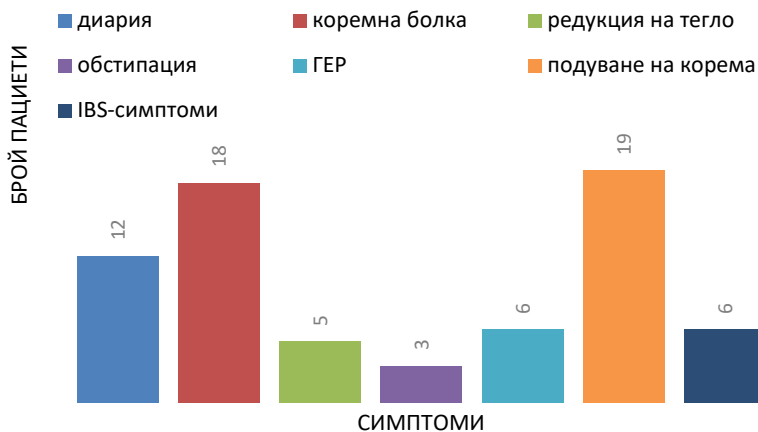
Фиг. 4. Стомашно-чревни симптоми при ГЧ

### **Стомашно-чревни симптоми при глутенова чувствителност**

Най-често съобщаваните с-ми са подуване на корема, абдоминална болка, диария, сравнително малко на брой пациенти - 3-ма (13.1%), се оплакват от запек.

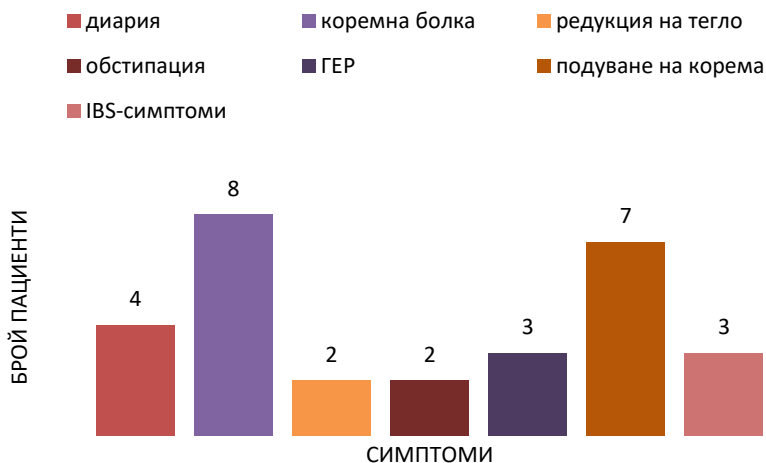


### СТОМАШНО-ЧРЕВНИ СИМПТОМИ ПРЕДИ ДИАГНОЗАТА ПРИ ГЧ



Фиг. 5. Най-често срещани симптоми при ГЧ

### СТОМАШНО-ЧРЕВНИ СИМПТОМИ СЛЕД БГД



Фиг. 6. Стомашно чревните симптоми след БГД

Екстраинтестиналните симптоми са демонстрирани на следващата фиг.7.



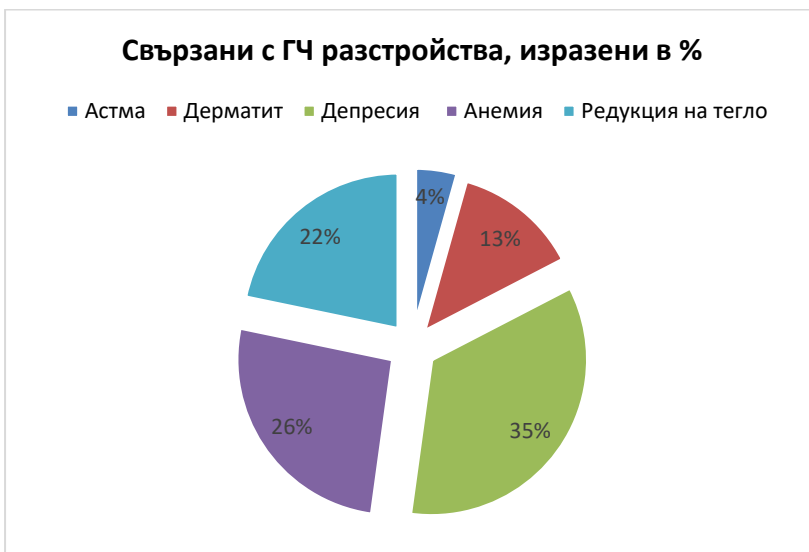
Фиг. 7. Екстраинтестинални симптоми при ГЧ

Най-често пациентите съобщават за умора, следвана от нервно-психични смущения: главоболие, тревожност, скованост на крайниците (миалгия).

Свързаните с Глутенова чувствителност състояния са отразени на фиг.8.

Най-широко представената група от нашата извадка са пациентите с IBS, следвана от алергични и автоимунни заболявания. С клинична история за разстройства в хранителното поведение са едва 2-ма пациенти с предшестващо поставена диагноза.

ГЧ има силна корелация с женския пол и възрастта и по литературни данни има разпространение по-високо от ГЕ. Това не съвпада с нашите данни вероятно поради малкия брой на извадката.



Фиг. 8. Състояния, свързани с ГЧ

### 5.1.3. РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ СПОРЕД ЕТНИЧЕСКАТА ПРИНАДЛЕЖНОСТ

От изследваната съвкупност на пациенти с ГЕ – 112 на брой, преобладаващ е българският етнос. Той съставлява - 80.36% от общия брой, което се равнява на общо 90 лица. Пациентите от турски произход са следващата по-големина група и се равнява на 15 бр. пациенти или 13.39%.

Ромите са третата по големина група - 5 на брой, съответно 4.46%. Най-слабо е представен арменският етнос - представен от 2 пациенти или 1.79%".Разпределението по етническа принадлежност съответства на етническия състав на популацията в България. Етническото разпределение е представено на таблица 5.

Таблица 5. Брой диагностицирани лица по етническа принадлежност

Етническа принадлежност	Брой пациенти	%
Българи	90	80,36
Турци	15	13,39
Роми	5	4,46
Арменци	2	1,79
Общо	112	100,00



Фиг. 9. Разпределение по етническа принадлежност с ГЕ



Фиг. 10. Разпределение по етническа принадлежност с ГЧ

Контролната група пациенти с Глутенова чувствителност е представена само от два етноса български и турски.

Българите са 18 на брой или 81.82%, а лицата от турски произход са 4-ма на брой, представляващи 18.18%.

## 5.2. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Клиничното представяне на ГЕ може да бъде подвеждащо, тъй като симптомите варират значително от пациент на пациент и изглежда, че зависят до голяма степен от продължителността и тежестта на увреждане на тънките черва. Поради хетерогенността сред клиничните признаци и липсата на специфичност на много от настоящите симптоми, клиничната диагноза на ГЕ е предизвикателство дори и за експерти. В зависимост от клиничните, хистопатологични и имунологични признаци ГЕ може да се класифицира в следните форми: класическа, атипична (олиго или моно-симптомна), безсимптомна и латентна.

### Представяне на симптомите на болестта

Класическата форма се характеризира с типичен синдром на малабсорбция с диария, метеоризъм, загуба на тегло, умора, повръщане, коремна болка и тежко чревно увреждане, засягащо тънкото черво. Благодарение на увеличената честота на ранната диагностика на ГЕ, тази форма се наблюдава все по-рядко. Някои пациенти, обаче все още могат да се представят с изявена кахексия, характеризираща се с мускулна атрофия и спазми, тежка хипоалбуминемия, електролитни и метаболитни нарушения, водещи до хипокалциемична тетания и спонтанни костни фрактури в резултат на остеопороза.

В наблюдаваната от нас група пациенти - 11 на брой се представят с тежки прояви на малабсорбиционен синдром.

### 5.2.1. АНАЛИЗ НА КЛИНИЧНИТЕ СИМПТОМИ

Таблица 6. Анализ на стомашно-чревните и извънчревни симптоми

<b>Стомашно-чревни симптоми</b>	<b>Брой/%</b>
<i>диария</i>	60(54%)
<i>редукция на тегло</i>	10(9%)
<i>коремна болка</i>	8(8%)
<i>мускулни болки</i>	5(5%)
<i>гадене и повръщане</i>	2(2%)

### **5.2.2. ЗАКЪСНЕНИЕ ПРИ ПОСТАВЯНЕ НА ДИАГНОЗАТА**

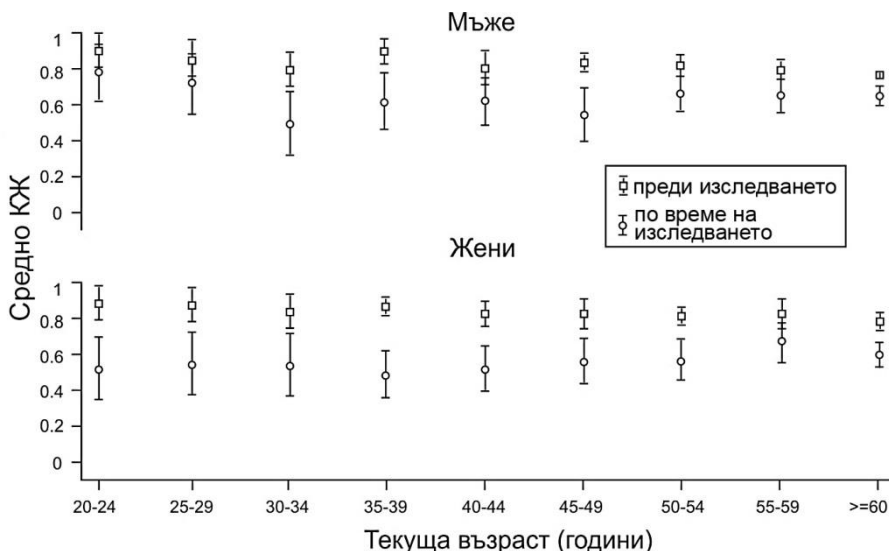
В нашата извадка процентното разпределение на пациентите според началото на първите симптоми и диагнозата са:

- ❖ по-малко от три месеца от първите симптоми - 7%
- ❖ по-малко от шест месеца - 6%
- ❖ по-малко от две години - 29%
- ❖ повече от две години - 58%

Очевидно е, че най-голямата група от пациенти са със симптоми, съществуващи повече от две години без поставена диагноза, най-дългият период на забавяне на диагнозата е 15 години.

Медицински състояния като мускулно-скелетни болки, неврологични заболявания и други екстраинтестинални симптоми са само част от състоянията, които са свързани с дълги диагностични закъснения. Наличието на предишни сериозни заболявания, отвлечат вниманието от правилната диагноза. Остеопения, остеопороза, полиневропатия, персистиращи дерматологични проблеми, могат често да са единствената находка при Глутенова ентеропатия.

За периода на наблюдение от 2005 до 2015 година установихме средно забавяне на диагнозата - 71.42 месеца, което се равнява на близо 6 години. В групата от пациенти с най-кратка продължителност на симптомите до поставяне на диагнозата, наблюдавахме-5-ма пациенти с установена диагноза на втория месец от началото на симптомите. Един пациент бе диагностициран още на първия месец и 2-ма след 2.5месеца след появата на първите симптоми. В рамките на 6 месеца от появата на симптомите са наблюдаваха -7 пациента, които представляват едва 6% от общия брой. За по-малко от 2 години са диагностицирани 32 пациенти, като най-голям е делът на пациентите с поставена диагноза за почти 18 месеца. Съпоставимо с литературните данни, процентът на пациентите със забавяне над 2 години представлява - 58% от изследваната група пациенти. На следващата фигура 11 се изобразява закъснението в поставянето на диагнозата.



Фиг. 11. Закъснение при поставяне на диагнозата по години и пол

Обработката на данните използва непроменлив анализ с всяка променлива. След това се извърши многомерен анализ. Резултатите се представят като съотношение на проценти и коефициенти на вярност /OR с 95% доверителен интервал. Стойност  $p < 0.05$  се счита за статистически значима.

### 5.3. АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ЛАБОРАТОРНИ, ИНСТРУМЕНТАЛНИ И ХИСТОМОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

#### 5.3.1. АНАЛИЗ НА ЛАБОРАТОРНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Сравнителните анализи на лабораторните показатели са направени с помощта на t-тест.

Изследване на хемоглобин.

Средните равнища на хемоглобина през периода на наблюдението се характеризират с тенденция към покачване (табл.7).

Таблица 7. Ниво на хемоглобин при диагностицирането и 6 месеца след БГД

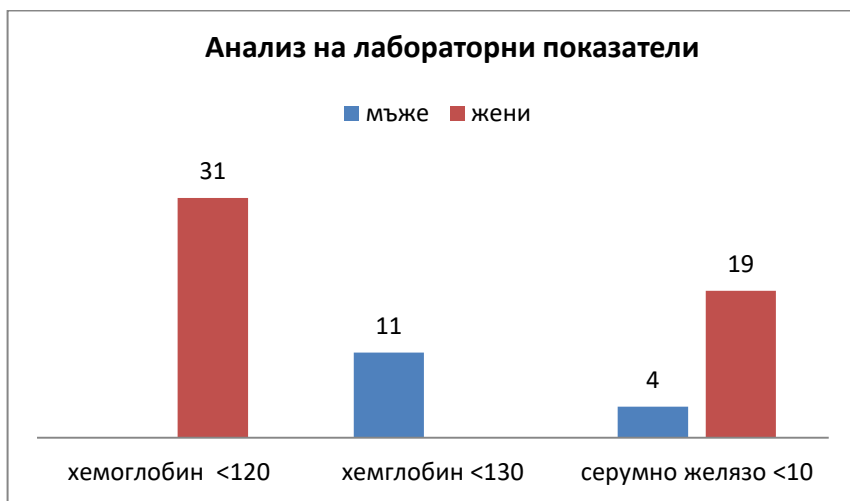
Пациент №	Пол м/ж	Ниво на хемоглобин-Нв-g/l при диагностициране	Ниво на НВ 6 м. след БГД
1	м	92	110
2	м	122	136
3	м	118	136
4	ж	76	91
5	ж	92	119
6	ж	111	138
7	ж	104	121
8	ж	119	136
9	ж	102	120
10	ж	118	141
11	ж	108	128
12	ж	103	122
13	ж	102	124
14	ж	106	138
15	ж	105	128
16	ж	92	112
17	ж	61	96

Забележка: Брой пациенти 17.

От всичките изследвани пациенти се установиха ниски стойности на НВ под референтните за мъже и жени в общо 17 пациента. Анемията е често срещана, а понякога и единствена проява на ГЕ. Етиологията на анемията при ГЕ е многофакторна. Най-често е хипопролиферативна, отразявайки нарушената абсорбция на основни хранителни вещества като желязо и различни витамини. Анемии в резултат на хемолиза са много редки при пациенти с ГЕ. В нашата извадка не сме регистрирали такива пациенти. В различни проучвания общото разпространение се оценява между 12%-69%. Дефицитът на желязо често се наблюдава, дори при липса на типични стомашно чревни симптоми. Проучвания съобщават 46% ЖДА, с по-високо разпространение сред възрастни, отколкото при децата. Лечението е свързано с БГД - основно и добавка на желязен препарат, докато не бъдат възстановени запасите от желязо.



Средно хемоглобинът се повишава от  $103,12 \pm 0,64$  до  $129,972 \pm 1,486$   
 $p = 0,002$ ; средното феритиново съдържание е от  $8 \pm 3$  до  $23 \pm 6$ .



Забележка: Хемоглобин < 120 g/l за жени и <130 g/l за мъже

Фиг. 12. Сравнителен анализ на хемоглобиново съдържание и серумно желязо, разпределени по пол

В групата на анемиите свързани с глутеновата ентеропатия се причислява и витамин В12 недоимъчната анемия. Дефицитът е често срещан и води до анемия. Наблюдаваните от нас пациенти -6 на брой са с дефицит на вит. В12. Причината за недостига все още не е изяснена. Тя може да включва намалена стомашна киселинност, бактериален свръхрастеж, автоимунен гастрит, намалена ефективност на свързване с трансферни фактори в червата или може би дисфункция (възпаление на дисталните участъци на тънкото черво). Измерването на нивото на вит. В12, може да бъде подвеждащо и трудно се интерпретира, особено когато резултатите попадат по-близо до долната граница на нормата, както е в нашия случай. Не се установи връзка между ниските нива на вит. В12 и клиничните характеристики на болестта.

Лечението се проведе с парентерално (интрамускулно) приложение на вит.В12. От общо 6-те пациента, при 5 от тях наблюдавахме възстановяване на нивата на вит. В12 и стойностите на

Нв, в границите на нормата.

В изследваната от нас група пациенти с насочващи клинични симптоми за Глутенова чувствителност се установиха биохимични признаци за малабсорбция, ниски нива на серумно желязо и феритин, както и ниво на витамин Д в около 20% от случаите. За сравнение много по-слабо изразени отколкото при пациентите с Глутенова ентеропатия.

### **Хеликобактер пилорна инфекция и ГЕ**

Безспорно НР инфекцията и ГЕ, могат да се наблюдават едновременно. Въпреки, че епидемиологични изследвания не са потвърдили асоциацията между гастрит и ГЕ, други изследвания докладват НР свързан гастрит и ГЕ. Присъствието на НР инфекция се свързва с по-малко тежка степен на влакнеста атрофия на дуоденалната лигавица при пациенти с Глутенова ентеропатия. В различни клинични проучвания разпространението на хеликобактер пилори в пациенти с ГЕ е между 4% и 35%. В нашата извадка възлиза на 35.2% за мъже и 48.7% за жени. Смята се, че е по-честа при мъже, а ГЕ е по-честа при жени. В обследваната група от пациенти НР инфекцията имат-12 бр.мъже и 38 бр.жени. По-отношение на възрастта, НР инфекцията се увеличава с възрастта, както и социално-икономическия статус. Напоследък все-повече се лансира хипотезата, че НР предпазва от развитие на Глутенова ентеропатия (Lebwohi Am J Epidemiology, 2013).

НР инфекцията е чест етиологичен фактор за стомашно-чревни разстройства. Много противоречиви литературни данни съществуват за връзката между ГЕ и НР инфекция. Без съмнение това е така поради факта, че е различна честотата на разпространение на НР инфекцията.

Не случайно много клинични проучвания описват и връзка между ГЕ, НР инфекция и желязо дефицитна анемия (ЖДА). Conso и сътрудници изследват връзката между НР, ГЕ и ЖДА. НР инфекция присъства в 21% от случаите. Сред останалите отрицателни за НР - 28%, показват анемия  $/p<0.001/$ . Резултатите от това проучване показват значима връзка между НР и ЖДА при пациенти с ГЕ.

При нашите пациенти всеки втори от изследваните е с НР асоцииран гастрит, а процентът на ЖДА е 37.5%. НР и ГЕ в комбинация с неотговарящи на лечението пациенти с ЖДА е често срещано явление. В нашата извадка сме наблюдавали, че лечението с БГД на пациенти с Глутенова ентеропатия и ерадикацията на НР инфекцията, както и допълнително включване на желязен препарат, води до бързо коригиране на анемията.

Подобно на Демир и сътрудници, където 42% от пациентите с ГЕ са били заразени с НР и 47% от тях са имали ЖДА, предположението е, че ГЕ играе основна роля за появата на ЖДА. Това показват и нашите резултати. Противно на проучвания – Simondi и сътрудници, където се представя, че честотата на Нр инфекцията не е различна при пациенти с ГЕ с или без ЖДА.

### **5.3.2. АНАЛИЗ НА БИОХИМИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ**

Добре известно е, че хипертрансаминаземията може да бъде първоначално проявление на Глутеновата ентеропатия.

На всички пациенти от наблюдаваната група са изследвани биохимични показатели – ASAT /нормален диапазон - 0.0-34IU/ml, ALAT нормален диапазон - 10-35IU/ml, ALP Алкална фосфатаза /нормален диапазон - 45-129IU/ml, билирубин 5.0-21mmol/l - измервани с рутинни лабораторни методи. Нива над указаната горна граница на нормата се считат за доказателство за чернодробна дисфункция. От групата в настоящото изследване са изключени пациентите с доказани чернодробни заболявания с автоимунна или вирусна генеза. Наблюдението и изследването се проведеха върху 8 пациента - мъже - 3, жени - 5. Всички пациенти бяха подложени на безглутенова диета.

Предварително е снета подробна анамнеза за минали заболявания, прием на медикаменти, храни с евентуално токсично действие, прием на алкохол. Извършено е ултразвуково изследване на хепатобилиарната система.

Средната възраст на наблюдаваните пациенти възлиза на  $26.4 \pm 4.8$  години (диапазон 19-32 години). На всички е извършено ендоскопско изследване и е поставена морфологична диагноза по класификация - Marsh.

Разпределението им е както следва: Marsh 2 - 1, Marsh 3a - 3, Marsh 3b - 3, Marsh 3c - 1. Нито един от пациентите не е с установен IgA-дефицит. В началото на изследването само една от пациентките е с увеличени стойности на общ билирубин, а останалите са с нормални изходни стойности и съответно средна стойност  $10.5 \pm 0.5$  (диапазон 7-30).

Всичките 8 пациенти са с абнормни стойности на чернодробните ензими. Средните  $\pm$  SD/ нива на ASAT и ALAT са  $62.6 \pm 16.5$  IU/ml (диапазон - 31-186 IU/ml) и  $69.3 \pm 9.3$  IU/ml и (диапазон 63-432 IU/ml). Средната концентрация на алкалната фосфатаза  $\pm$  SD -  $280.3 \pm 118.7$  mmol/l (диапазон-160-428 mmol/l).

Шест месеца след приложение на безглутенова диета нивата на чернодробните ензими намаляват при всички пациенти до  $24.5 \pm 5.1 \text{ IU/ml}$  диапазон-18-37 IU/ml, ( $p:0.04$ ) и  $28.6 \pm 6 \text{ IU/ml}$  (диапазон-22-33 IU/ml) , въпреки че не са установени статистически значими разлики / $P-0.33$ /. Концентрацията на алкалната фосфатаза е намаляла до  $180.3 \pm 50.6 \text{ mmol/l}$  обхват: (180-280 mmol/l), 6 месеца след БГД, разликите със стойностите преди БГД не са статистически значими ( $p-0.09$ ). Преобладаването на реактивен хепатит в тази кохорта е 7% , с пълна резолуция след БГД.

Таблица 8 представя серумните нива на билирубин, ASAT, ALAT, ALP, преди и след БГД.

Таблица 8. Резултати от тестове на чернодробни ензими преди и след БГД

Паци- ент	Годи- ни	Пол	Общ билирубин		ASATIU/ml		ALATIU/ml		ALP-mmol/l	
			преди БГД	след БГД	преди БГД	след БГД	преди БГД	след БГД	преди БГД	след БГД
1	21	м	8	7	66	24	81	31	243	219
2	19	м	11	9	48	30	76	23	160	148
3	29	м	10	9	31	22	72	27	260	216
4	24	ж	7	8	55	21	63	26	328	210
5	33	ж	11	9	68	37	108	33	330	220
6	27	ж	11	7	55	31	87	30	321	280
7	34	ж	30	20	186	31	432	33	428	180
8	30	ж	11	10	58	18	73	22	298	186

Интерес представлява един от случаите на млада жена представяща се в клиниката с тежки прояви на малабсорбционен синдром, тежък реактивен хепатит (изключени бяха всички причини за подлежаща чернодробна болест), при която след навременното поставяне на диагнозата и включеното диетолечение се наблюдава пълна резолуция на симптомите и биохимичните показатели, което започна още на 3-тия месец.

Няколко проучвания съобщават за малко по-високи проценти – напр. Disky Et al за 15% хипертрансаминаземия сред ново-диагностицирани с ГЕ. Abdo et al-съобщава за 9% хипертрансаминаземия. Възможно е тази не фрапантна разлика с нашето изследване да се дължи на факта, че българското население може би консумира в по-големи количества алкохол и има по-голямо

разпространение на стеатохепатит, в сравнение с другите популации.

Чернодробните аномалии, вариращи от леки изменения на чернодробните ензими до прояви на чернодробна недостатъчност при поставяне на диагнозата - Глутенова ентеропатия, могат да се лекуват с БГД. Все още не е ясно какъв е ефекта и върху тежестта на другите чернодробни заболявания, като напр. автоимунен хепатит. Независимо от ефекта върху съпътстващите чернодробни заболявания, БГД е необходима за подобряване на симптомите на ГЕ и всички дългосрочни последици. Липсата на достатъчно доказателства не омаловажава факта, че клиницистите трябва да се замислят за диагнозата ГЕ, при наличие на хипертрансаминаземия, в отсъствие на други причини за чернодробна дисфункция.

**Чернодробни заболявания, свързани с глутенова ентеропатия (Рубио-Тапия-2007г.):**

- Изолирана хипертрансминемия с увреждане на паренхима, обратима при диета без глутен (целиакчен хепатит)

- Криптогенна цироза
- Автоимунни чернодробни нарушения
- Първична билиарна цироза
- Автоимунен хепатит:
- Автоимунен холангит
- Първичен склерозиращ холангит
- Хронична С вирусна инфекция
- Хемохроматоза
- Неалкохолна мастна чернодробна болест
- Остра чернодробна недостатъчност
- Регенеративна нодуларна хиперплазия
- Хепатоцелуларен карцином

### **5.3.3. ИНДЕКС НА ТЕЛЕСНО ТЕГЛО И ПРОМЯНАТА МУ СЛЕД БГД**

Изследвайки индексът на телесно тегло според изискванията на СЗО, при групата от наблюдавани пациенти установихме, че по-голямата част от тях са с нормално телесно тегло - 63 на брой (56.25%) преобладаваща е групата от женски пол.

Обикновено ниският ИТТ е свързан повече с глутенова ентеропатия. Според нашето проучване делът на пациентите с поднормено телесно тегло възлиза на 19 мъже и жени общо или **16.94%**

Докато пациентите с наднормено телесно тегло губят от теглото си, тези с поднормено телесно тегло достигат ниво на нормално телесно тегло (ИТТ между 18.5-24.9). При всички пациенти анамнезата за диария и анемичен синдром не е свързана с ИТТ под 20кг/мм<sup>2</sup>.

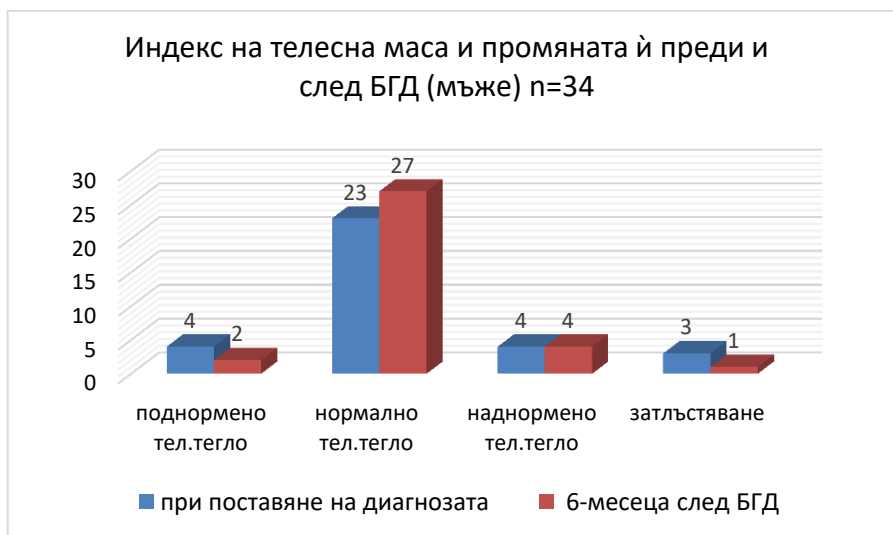
Средният индекс на телесна маса между мъжете и жените не се различава съществено. Почти 2/3 от пациентите съобщават за редукция на тегло преди диагнозата

Една не малка част са с наднормено телесно тегло и все още почти 5% са със затлъстяване при поставяне на диагнозата. Пациентите с нормална телесна маса представляват най-голям дял - 71.42%.

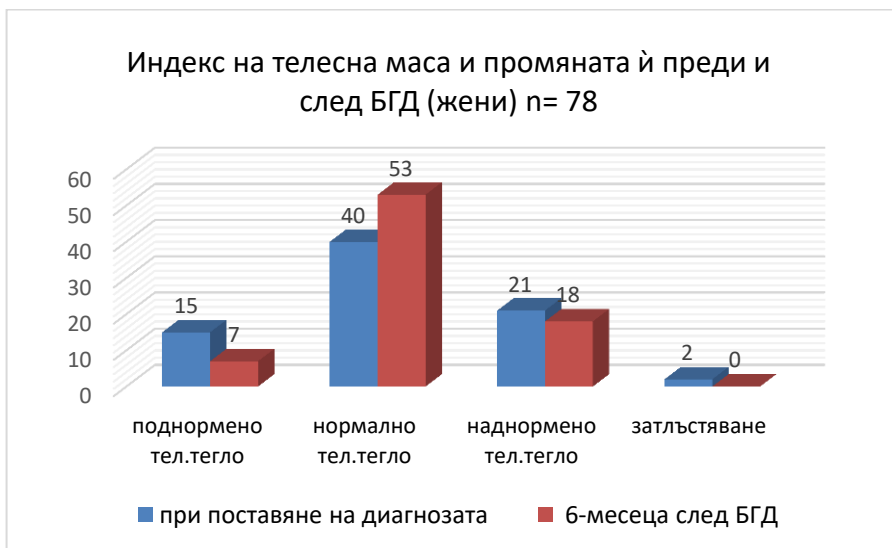
Наблюдавахме повишаване телесно тегло средно с по 1.5 кг месечно, като след 6 месеца от 19 пациентите с поднормено тел.тегло останаха 8 на брой. За същият период от време делът на пациентите с наднормено телесно тегло остана около 20%.

Нашето изследване показва, че малка част от пациентите с вилозна атрофия, отговарят на очевидно недохранения стереотип и, че вероятността за ГЕ не трябва да намалява при пациенти с наднормено телесно тегло. Това предполага необходимостта от персонализирано управление на храненето.

Данните от нашето проучване са представени на фигури 13 и 14, като е проследена промяната след включване на БГД.



Фиг. 13. Промяна на индекса на телесната маса за 34 броя пациенти мъже преди и след БГД



Фиг. 14. Промяна на индекса на телесната маса при пациентите преди и след БГД за 78бр. пациенти жени

#### **5.3.4. ЕФЕКТ НА БГД ВЪРХУ СТОМАШНО-ЧРЕВНИТЕ СИМПТОМИ**

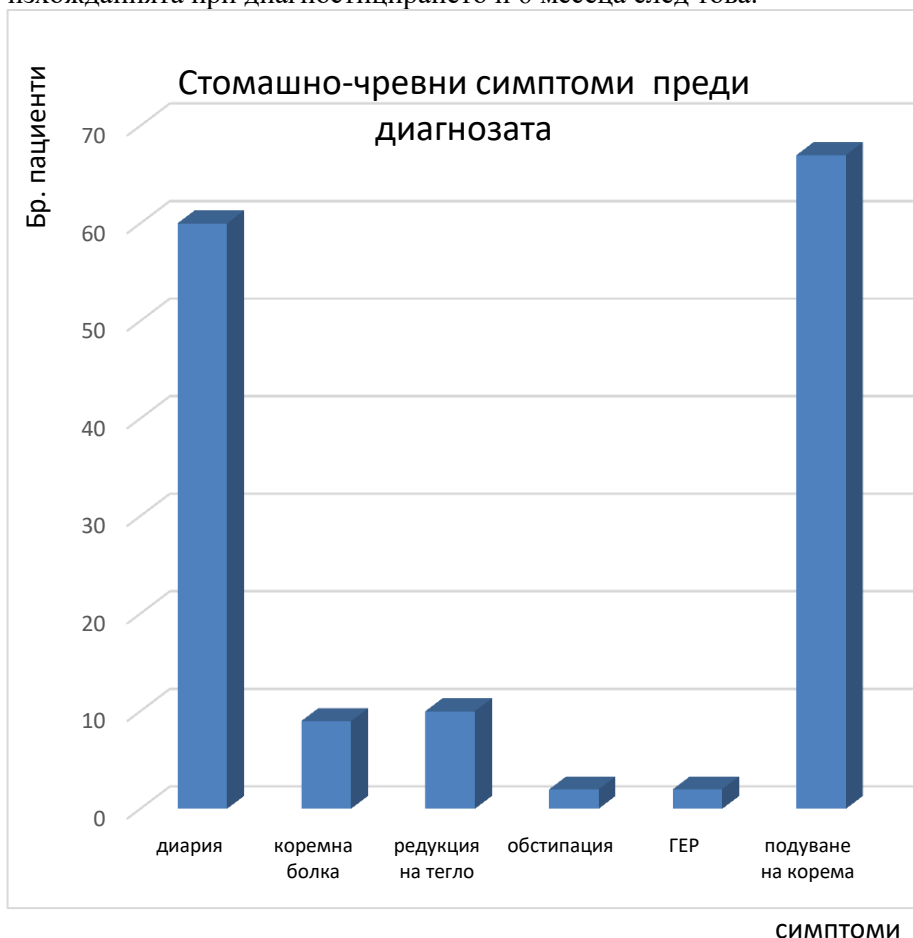
С диетата без глутен се постига значително и бързо подобрение на симптомите, включително и тези извън класическите симптоми като: диария, коремна болка, редукция на тегло.

Изследваната група пациенти 112 бр. на средна възраст 39.21 години са с поставена диагноза Глутенова ентеропатия въз основа на международно приетите критерии. Всички пациенти са получили подробна хранителна инструкция за диета без глутен и тя се предоставя от диетолог с опит в хранителното лечение на болестта. Идентичен писмен материал е използван, за да помогне в обучението на всеки пациент. Положени са максимум усилия за следене и редовно наблюдение, с оглед спазването на строга БГД. Само 2-ма от наблюдаваните пациенти си признаха, че по финансови причини не могат да си осигурят регулярно БГД и 1 пациент е спазвал диета 1 година, след което е преустановил.

Осъществено е телефонно интервю относно началото на БГД и 6 месеца след поставяне на диагнозата. Подробни въпроси отнасящи се до:

- 1) наличие на симптоми по време на диагнозата
- 2) гледна точка на пациента как тези симптоми се влияят от БГД

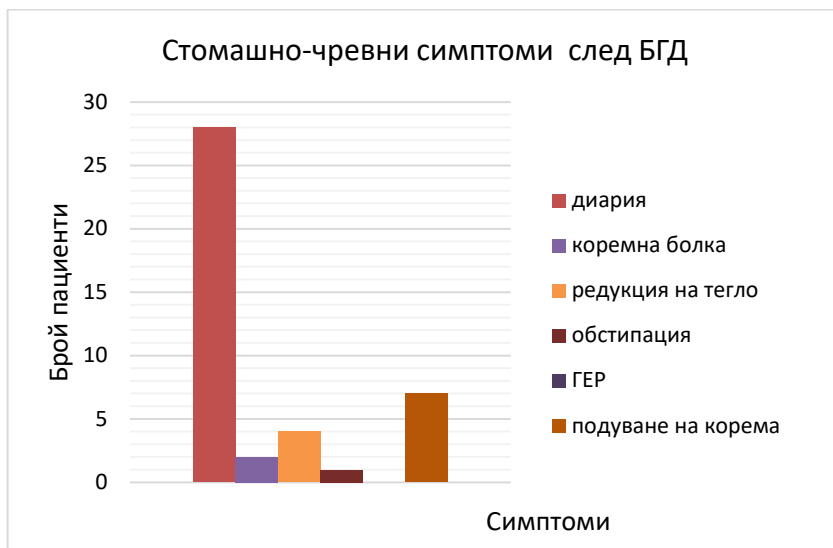
3) продължителност, честота, тежест и характеристика на изхожданията при диагностицирането и 6 месеца след това.



Фиг. 15. Стомашно-чревните симптоми преди диагнозата

На фигури 15 и 16 сме проследили стомашно-чревните симптоми преди диагнозата и след БГД. На фиг. 16 отчетливо се наблюдават редукция на коремна болка, диария, подуване на корема. Обстипацията е симптом, който се наблюдава изключително рядко. Вероятно това се обяснява с включването на повече фибри в храненето на пациентите след приложение на БГД.





Фиг. 16. Стомашно чревните симптоми след БГД

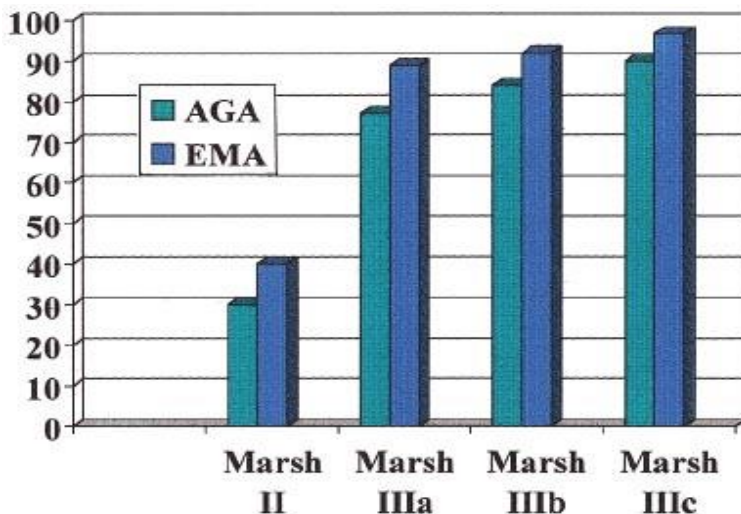
### 5.3.5. АНАЛИЗ НА ИМУНОЛОГИЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ

При сериозно клинично съмнение средство на първи избор са серологичните изследвания. В наблюдаваната от нас група от пациенти е изследван целия панел от имунологични изследвания. На всички пациенти са изследвани AGA, EMA, TTG от класове IgA и IgG. Въпреки че AGA имат по-голяма диагностична стойност при децата (те са подходящи за скрининг в тази популация), ние изследвахме този панел при всички пациенти. От 5-те пациента в нашето проучване с tTG -IgA негативни стойности се установи, че имат положителни AGA- IgA и AGA- IgG. Ако те не бяха включени в панела за изследване, въпросните 5 пациента щяха да останат извън обсега на диагностицираните.

Оценката на TTG-антителата е предпочитан серологичен тест за диагностициране и/или изключване на ГЕ- в сравнение DGP (дезаминирани глутенови пептиди). Тестът остава и „любим инструмент за установяване и проследяване на диетичното придържане.

Таблица 9. Процентно разпределение на серологичните маркери в групата на пациенти с ГЕ

<b>Серологични изследвания</b>	<b>Брой/%</b>
<i>IgA tTG/+ / или IgA EMA/+ /</i>	112(100%)
<i>IgA tTG/+ /</i>	107(95%)
<i>IgA EMA/+ /</i>	90(83%)
<i>Вилозна атрофия и/или интраепителна лимфоцитоза при диагностична биопсия</i>	112(100%)



Фиг. 17. Корелация между титърът на антитела – AGA/EMA и степента на морфологична увреда

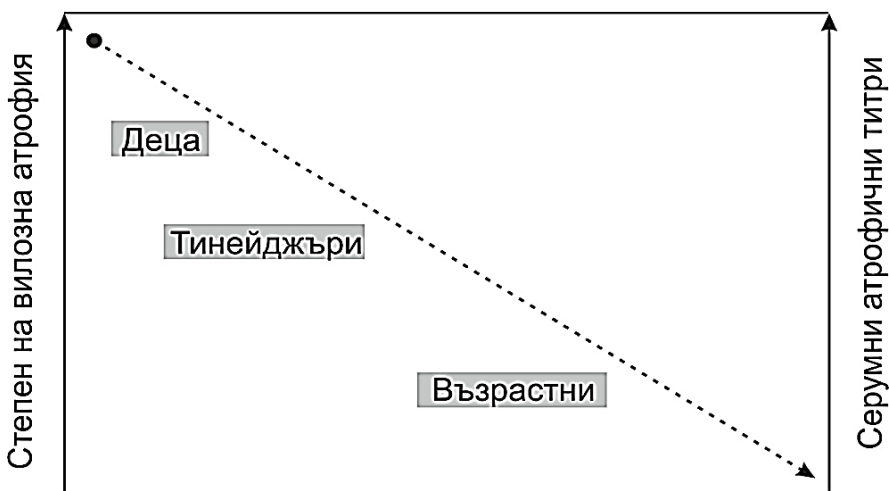
Не по-маловажни са изследваните ЕМА антитела. От изследваната от нас кохорта 90 пациенти са с положителни ЕМА.

Титърът на tTG и степента на хистологичните лезии корелира обратно с възрастта, тъй като възрастта на диагностициране нараства, титрите на антителата намаляват и хистологичното увреждане е по-слабо изразено.

Затова по-често се откриват възрастни без атрофия на тънчочревните вили, показващи само възпалителни промени в дуоденалната лигавица, белези на лимфоцитарен ентерит (Marsh 1 или добавена криптна хиперплазия).

Таблица 10. Сравнителен анализ на титъра на - ЕМА, tTG – антитела при ГЕ и ГЧ

Общ брой пациенти/ n %	134	100%	Пациенти с ГЕ - 112/83.58%	Пациенти с ГЧ- 22/16.41%
IgA ЕМА/+/-	114	85%	90/80.3%	7/31.81%
IgA ЕМА/-/-	20	15%	22/19.64%	15/68.18%
IgA tTG>10-/+/-			90/80.31%	9/40.90%
IgA tTG-/-/-			22/19.64%	15/59.09%
IgAtTG>100-/+/-			92/82.14%	0/0%
IgA -/-/-			10/8.92%	22/100%



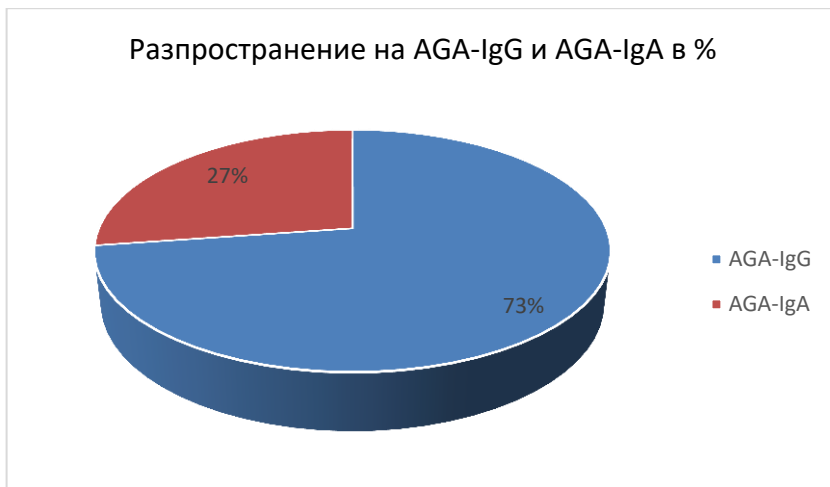
Фиг. 18. Връзка между антителата, възрастта и вилозната атрофия

Ние установихме, че титър над 5 пъти горна граница на нормата е достатъчен да се идентифицират Marsh > 2 (има голяма вероятност за чревни щети). Затова силно препоръчваме ендоскопско изследване при всички подозрителни индивиди над 50 години, със стомашно-чревни симптоми и персистиращи симптоми след БГД. В нашите резултати установихме линейна зависимост между повишените нива на TTG и хистологичните промени по Marsh 1-3. Титър по-голям от 200IU/ml - 100%-Marsh > 2.

Диагностичното търсене при групата от пациенти с ГЧ сме

започнали със серологичен тест за наличие на AGA - IgG, IgA, ЕМА-IgA, IgG, tTg-IgA, IgG. На тези тестове са подложени всички пациенти.

Разпространението на антиглиадинови антитела от класове – IgG Ig A е представено на фиг. 19.



Фиг. 19. Разпространението на антиглиадинови антитела от класове G и A

AGA са склонни да изчезват бързо след включване на БГД.

Прави впечатление, че почти всички изследвани пациенти са положителни за tTG-IgG, много по-малък % са тези с положителни антитела от клас IgA.

При проследяването им след 6 месечно лечение с БГД, показват тенденция за намаляване в почти всички пациенти.

Нашето проучване включва всичките 22 пациенти-тествани изходно и след 6 месеца на лечение с БГД. По-голямата част от пациентите, възлизаща на 81.9% показват изчезване на AGA-IgG след 6 месеца. Само при 4-ма пациенти или 18.9%, остават да персистират положителни AGA-IgG, като титърът се доближава до горната граница на нормата. Устойчивостта на IgG антителата при пациентите с ГЧ, корелира с ниско съответствие към БГД и незадоволителен клиничен отговор. AGA-IgG изчезват при пациентите с ГЧ при стриктно спазване на БГД, което отразява стриктно спазване на диетата и добър клиничен отговор. Диетичното придържане е оценено чрез структуриран въпросник. Пациентите са класифицирани като

стриктно спазващи БГД и такива с нисък къмплаянс (допускат чести хранителни пропуски). Клиничният отговор се оцени въз основа на продължителността или изчезването на стомашно-чревните и екстраинтестинални симптоми.

Серологичните тестове се оценяваха с точен тест на Fisher. Той се използва за оценка на корелацията между устойчивостта на AGA и съответствието с БГД, както и за клиничното подобрение след отнемане на глютена при пациентите с Глутенова чувствителност.

### **Серонегативни случаи на Глутенова ентеропатия**

Серонегативните случаи на ГЕ са голяма дилема. Такива случаи са описани за първи път от Abrams et all. Малко по-късно и други автори подчертават, че негативните антитела при някои пациенти са обратно пропорционални на степента на атрофия на вилите. По епидемиологични данни, макар и оскъдни, разпространението варира от 1.03% от всички пациенти с ГЕ и до 28% при латентните форми на болестта.

В нашия случай 6 от общо 112 пациенти с морфологично доказана диагноза, равняващи се на 5.35% са серонегативни, включително и при повторно изследване – 6 месеца след поставяне на диагнозата. Наблюденията ни показват сравнително бързо редуциране на симптомите, възстановяване на малабсорбцията след включване на БГД.

В момента внимателен хистологичен анализ от обучени патолози и коректно клинично наблюдение, включително и за отговора от диетата са единствените налични инструменти. Нови стратегии, базирани на молекулярен анализ, могат да предложат ”повратна точка” при тези случаи.

Нашето изследване показва, че има корелация между нивата на tTG и степента на увреждане на дуоденалната лигавица. Резултати на tTG > 90 U/ml са с чувствителност около 97.2% за Marsh II и повече.

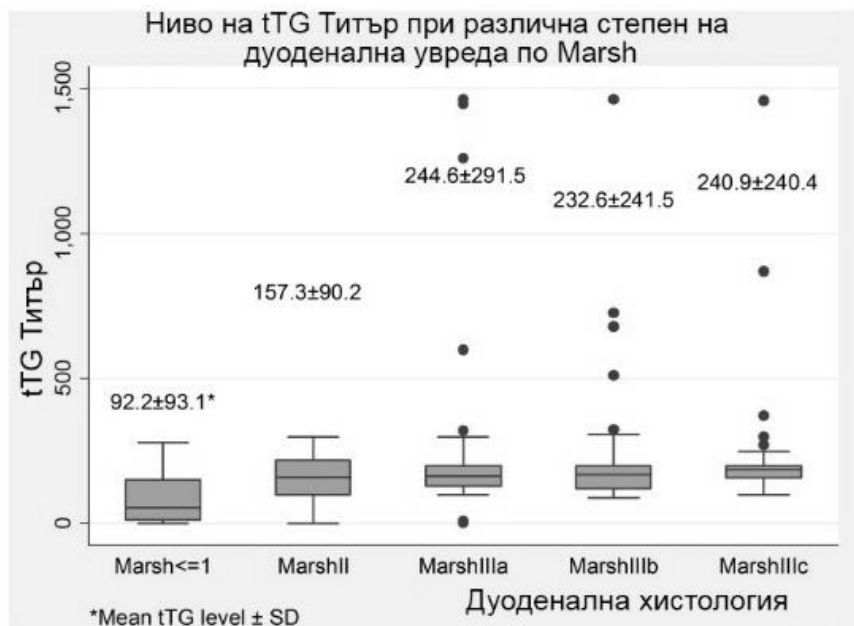
Преди tTG да се превърне в предпочитан тест за диагностика, в практиката се изследваха AGA и ЕМА антитела, въпреки че специфичността на ЕМА е много висока, но чувствителността не толкова, а от там и случаи със серонегативни пациенти го направи не приложим за окончателна диагноза в клиничната практика. След разпознаването на TTG антитела от Dieterich през 1997г. като основен ендомиозиумен автоантиген, още през предходното десетилетие, проучванията показват, че нивата на tTG са различни при различните степени на чревно увреждане и има съотношение между титрите на антителата и степента по Marsh на дуоденалната лигавица

Последните насоки в изучаването на ГЕ предполагат корелация между титрите на tTG антителата и морфологичните промени в дуоденалната лигавица – класифицирани по Marsh.

Наблюдаваните от нас пациенти се представят с предимно гастро–интестинални симптоми-диария, коремна болка, подуване на корема. Въпреки че честотата на тези симптоми е по-висока в Marsh IIIc, отколкото в другите Marsh категории, не установихме статистически значима разлика в гастро-интестиналните симптоми между различните Marsh промени в дуоденалната лигавица. Нашите резултати показват, че няма значителни разлики в нивата на tTG при пациенти с вилозна атрофия. Средните титри са значително по-ниски в клас Marsh II, отколкото в останалите три степени по Marsh-IIIa, IIIb, IIIc (р тенденция=0.33 и 0.003 съответно)

Фигура 20 показва увеличаващата се тенденция на средните титри на tTG от нормална хистология и /или ИЕЛ на дуоденума до пълна атрофия

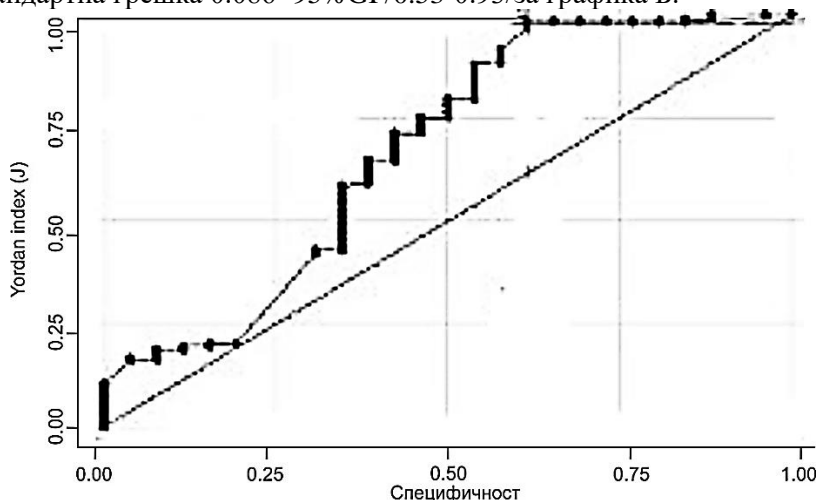
Ниво на титър на tTG при различната степен на тънкочревна увреда по Marsh класификация.



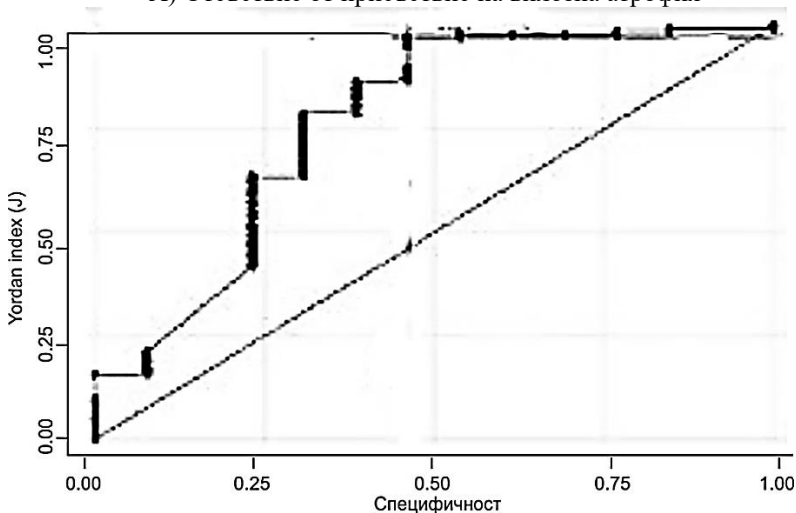
Фиг. 20. Ниво на титър на tTG при различните характеристики на тънкочревна увреда по Marsh класификация

Използвахме ROC анализ, за да намерим точката на прекъсване и да се разграничи отсъствие от присъствие на вилозна атрофия или минимални промени срещу частична и тотална вилозна атрофия.

Площта под AUC=0.67 - стандартна грешка 0.068 и 95% доверителен интервал GI(0.53-0.80 за графика А на фиг.21 и стандартна грешка 0.086 -95% GI /0.53-0.93/за графика Б.



А) Отсъствие от присъствие на вилозна атрофия



Б) Минимални промени срещу частична и тотална вилозна атрофия

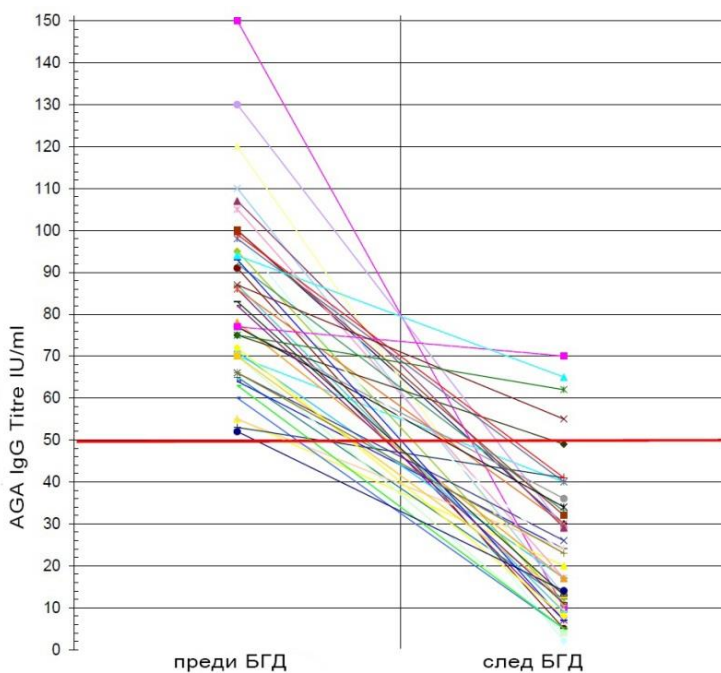
Фиг. 21. ROC анализ

## 5.4. МЯСТО НА ИМУНОЛОГИЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ ЗА ДИАГНОСТИКАТА НА ГЕ

Серологичните тестове са от първостепенно значение за диагнозата на ГЕ. Въпреки, че са минали повече от 20 години, последвани от много нови специфични тестове, откриването на AGA си остава все още инструмент за стратифициране на пациенти със съмнение за ГЕ. Тяхната позитивност е диагностичен критерий за оценка и се потвърждава при повечето случаи на ГЕ. Наблюдението върху нашите пациенти започна с изследване най-напред с изследване на AGA-IgA, AGA-IgG – фиг.22.

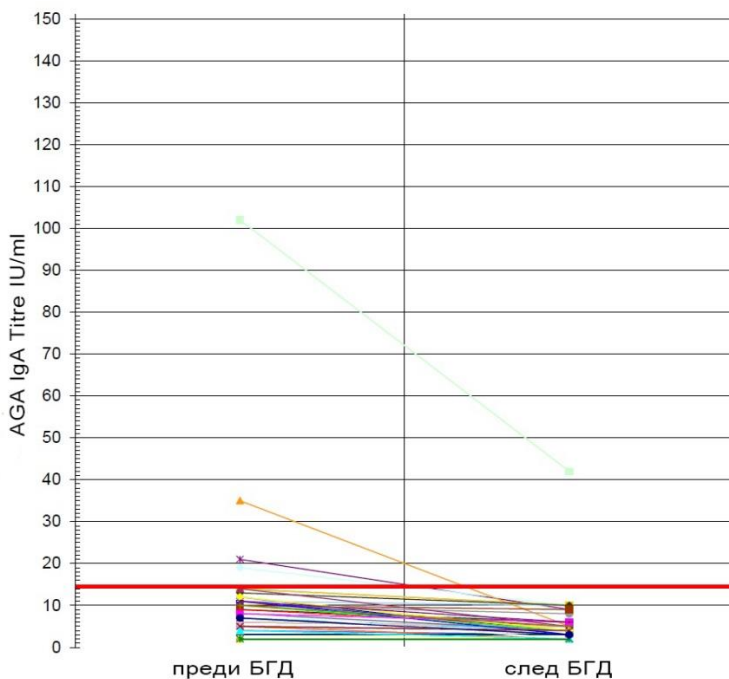
Идеите за откриване на ГЕ са напреднали и в момента има общ консенсус, че това е хетерогенно аутоимунно разстройство, чиято диагноза се основава не само на хистологични находки, но и на все по-важни серологични и гинетични тестове.и генетични тестове.

На фигура 22 са посочени промените в титъра на антителата AGA-IgG IgA преди и след включване на БГД.



а) клас IgG





б) клас IgA

Фиг. 22. Титър на AGA преди и след БГД

Серологията става все по-важна за диагностицирането на ГЕ. Наличието на имунологични тестове, които потвърждават, че симптомите са стриктно свързани с хранителната непоносимост, определено промениха диагностичния алгоритъм на заболяването.

Таблица 11. Определяне на серологични изследвания и тяхната специфичност и чувствителност

	Sensitivity %	Specificity %	PPV%	NPV %	Diagnostic accuracy %
IgAtTGA	97	91	91	97	98
IgA-EMA	94	100	100	94	97
IgA-AGA	73	87	84	77	80
IgG-AGA	73	77	75	75	75
IgA-DGA-AGA	84	90	89	85	87
IgG-DGP-AGA	84	99	98	87	92

Abbreviation: AbA – antigliadin antibodies; DGP – antibody to deamidated peptides; EMA – antiendomysial antibodies; NPV – negative predictive value; PPV – positive predictive value; IgA tTG – antibodies to tissue transglutaminase.

IgA AGA въпреки, че е остарял тест с по-ниска чувствителност и специфичност; има своето място и днес. Използва се и при много малки деца (под 2-годишна възраст). IgG tTG се използва само за откриване на ГЕ при пациенти с дефицит на IgA,

В заключение:

- IgA tTG трябва да се превърне в първоначален тест;
- При наличие на IgA дефицит да се помисли за IgG tTG или IgG DGP;
- Серологичните тестове и дуоденалната биопсия могат да бъдат подвеждащи, ако пациентът е вече на безглутенова диета.

#### **5.4.1. РОЛЯ НА ФГДС**

„Златен стандарт” в диагностиката на Глутеновата ентеропатия до настоящият момент си остава ЕГДС с морфологично изследване на биоптата. Въпреки неспецифичните ендоскопски и морфологични белези и свързването им с други заболявания като: колагеново спру, регионален ентерит, в отделни случаи на изявен улцерозен колит, тънкочревен лимфом и др.

Те не ни служат като самостоятелни критерии за поставяне на диагнозата. Биопсичните проби се вземаха от специфичните места, най-малко 4 на брой, като през последните 4 години се използваше и ендоскопска хромография.

На фиг. 23 са показани нормален ендоскопски и морфологичен образ на дуоденална лигавица, сравнени с образите при глутенова ентеропатия.

#### **5.4.2. ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА ХИСТОМОРФОЛОГИЧНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ ЗА ПОСТАВЯНЕ НА ОКОНЧАТЕЛНА ДИАГНОЗА**

Въпреки че диагнозата на ГЕ, може да се подозира по клинични или лабораторни изследвания, или в резултат на серологични тестове, хистологията на тънко-чревната лигавица е все още диагностичен златен стандарт и винаги трябва да се извършва. Тънкочревните биопсии се характеризират с типични архитектурни аномалии. Marsh е пионер в теорията за прогресията на лезиите в тънкочревната лигавица.



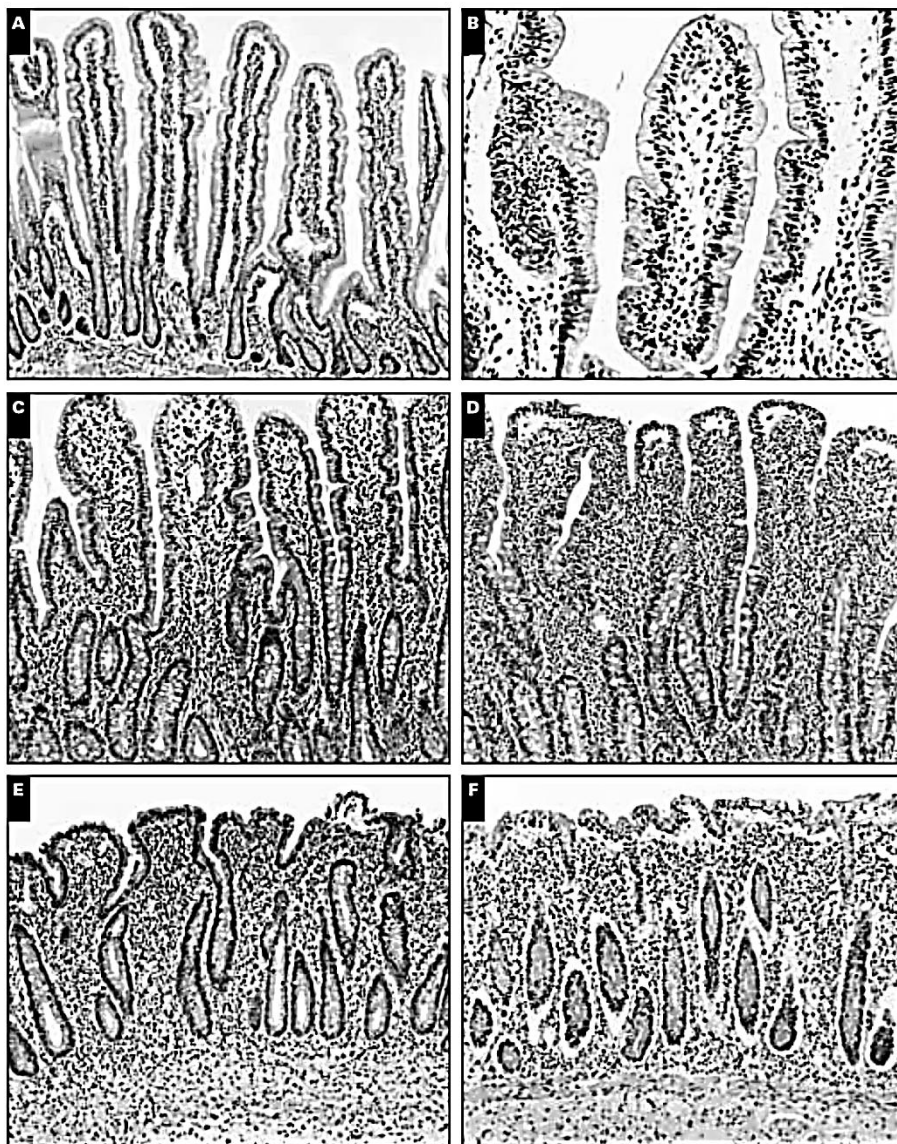
Фиг. 23. Ендоскопски и морфологичен образ на дуоденална лигавица

Морфологичната интерпретация на нашите пациенти се извърши от опитни патолози по въведената и утвърдена класификация на Marsh–Oberhuber. Необходимо е да се отбележи, че морфологичните промени в това число, лека и умерена атрофия на тънкочревната лигавицата, може да се наблюдава при: лактазен дефицит, алергия към соево мляко, ламблиаза, имунодефицитни състояния.

Съществуват и други модификации в хистологичната оценка на тънкочревната лигавица.

Corazza et all 2007 г. предложи нова класификация, където хистологичните изменения се разделят на 3 категории-липса на атрофия-клас А, наличие на атрофия клас В и С. Клас А се характеризира с повишен брой ИЕЛ повече от 25/100 ентероцита, като най-добрият образ се диагностицира с помощта на имунохистохимия.

Обработката и интерпретацията на изследваните пациенти е по Marsh-Oberhuber



**Image 11** The histologic spectrum of gluten-sensitive enteropathy. **A**, Marsh I, lymphocytic enteritis. **B**, Marsh I, intraepithelial lymphocytosis. **C**, Marsh II, lymphocytic enteritis with crypt hyperplasia. **D**, Marsh IIIA, partial villous atrophy. **E**, Marsh IIIB, subtotal villous atrophy. **F**, Marsh IIIC, total villous atrophy.

Фиг. 24. Хистоморфологични промени на дуоденалната лигавица по Marsh- Oberhuber

Предсказуемата стойност на хистоморфологичните изследвания е много по-голяма в присъствието на вилозна атрофия (лека, частична или междинна).

Хистологията остава важен елемент в диагностиката на ГЕ, но патологичните находки трябва да бъдат оценени в контекста и на други важни компоненти, включително клинични признаци, серологични маркери и HLA хаплотипове.

#### **5.4.3. АНАЛИЗ НА ХИСТОЛОГИЧНИТЕ ПРОМЕНИ ПРЕДИ И СЛЕД БГД**

От изследваните 112 пациенти -78 жени и 34 мъже на средна възраст 39.21 г. от 18-76години, 44 бр.пациенти са с установени Marsh IIIc лезии (т.е. тотална вилозна атрофия). Те съставляват - 39.28% от изследваната съвкупност. Останалите 68 бр. или - 60.71% имат хистологична характеристика отговаряща на лезии Marsh II-III.

От изследваните пациенти 41 на бр. са с установена парциална атрофия отговаряща на лезии от Marsh-IIIa. Те представляват 36.60%. Седем бр. пациенти са със субтотална атрофия, отговаряща на Marsh IIIb и представляват 6.25% от случаите. Двадесет бр. от наблюдаваните пациенти бяха с лезии отговарящи на Marsh II, които съответстват на 17.85% от общия брой.

Със симптоми и признаци на малабсорбция са 11 бр. пациенти.

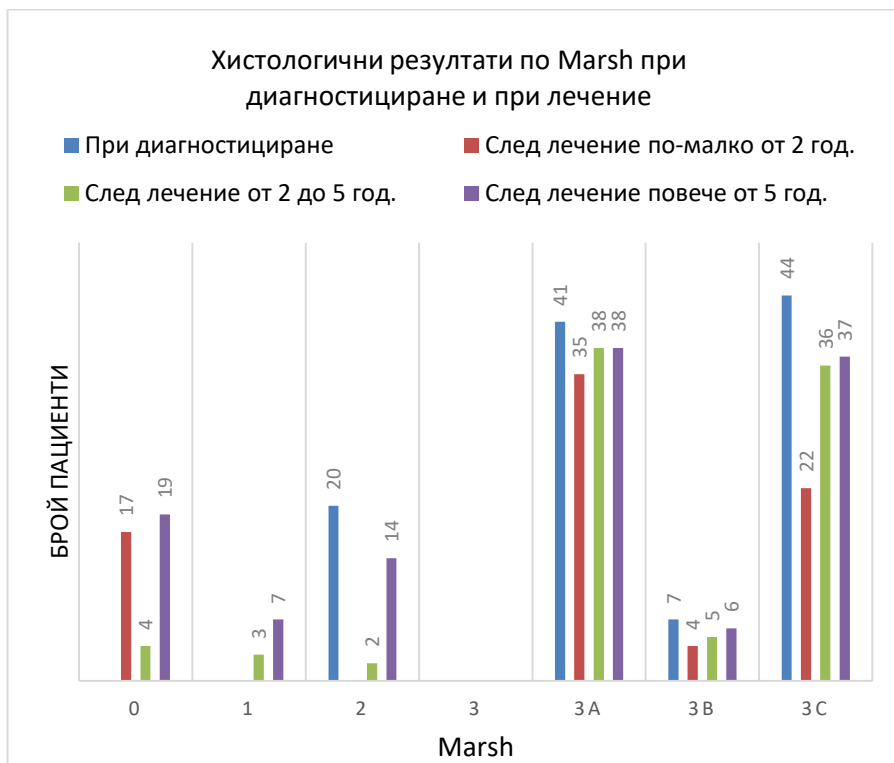
Всички пациенти са подписали информирано съгласие за извършване на ендоскопско изследване. Всички пациенти са получили консултация от квалифициран диетолог относно БГД. Наблюдението обхваща интервалът от първите 1-2 години и в случаите на рецидив, между 2-5 година и след петата година на диагностициране на заболяването.

Профилите на възстановяване са дадени на фиг. 25 .

Чревните характеристики са интерпретирани в съответствие с модифицираната класификация на Marsh-Oberhuber от обучени патолози с опит, които не бяха информирани за клиничния статус на пациентите.

Последователните аномалии на лигавичната атрофия са описани като Marsh 0-нормална лигавична архитектура, без значителна интраепителна лимфоцитна инфилтрация.

При проследяване на нашите пациенти установихме, че 65% от пациентите достигнаха хистологична ремисия в рамките на първите 2 години, 85% за период от 5 години и наблюденията ни показаха дълготраен отговор след 5-тата година близо 90%.



Фиг. 25. Хистологични резултати по Marsh при диагностициране и при лечение

Чревните характеристики са интерпретирани в съответствие с модифицираната класифиция на Marsh-Oberhuber от обучени патолози с опит, които не бяха информирани за клиничния статус на пациентите.

Последователните аномалии на лигавичната атрофия са описани като Marsh 0-нормална лигавична архитектура, без значителна интраепителна лимфоцитна инфилтрация.

При проследяване на нашите пациенти установихме, че 65% от пациентите достигнаха хистологична ремисия в рамките на първите 2 години, 85% за период от 5 години и наблюденията ни показаха дълготраен отговор след 5-тата година близо 90%.

От общо 44 бр. пациенти с изходни лезии Marsh 3C при диагностицирането, 22 на брой (50%), достигнаха до хистологична ремисия за 2 годишен период, 36 бр. пациенти (82%) на 5-тата година

и 37 на брой (84%/) след 5-тата година т.е в дългосрочен план.

С хистологичната картина отговаряща на Marsh IIIв лезии бяха 7 бр. пациенти при диагностицирането, като 4-ма (10%) от тях показаха хистологична ремисия на 2-рата година, 5 от тях се възстановиха между 2-5 година и 6 бр. (15%) пациенти достигнаха ремисия след 5-та година.

Marsh IIIа лезии - установихме при 41 бр. пациенти.

За 2 години 35 (85.36%) от тях показаха хистологична ремисия. Между 2-5 години – 38 бр. (92.68%) и след 5-тата година с хистологична ремисия бяха същия брой пациенти.

До Marsh 0 - достигнаха 35% от пациентите. До Marsh I - 20%, Marsh II -27%. От пациентите с Marsh IIIс -19 бр. (43%) - бяха с напълно нормализирана дуоденална лигавица Marsh 0, 14 бр. (31.8%) достигнаха изцеление до Marsh I и 10 бр. (22%) Marsh II.

От пациентите с начални промени Marsh IIIв - 4бр. (57.14%)успяха да достигнат до Marsh 0, трима на бр. (42.85%) пациенти достигнаха до лезии отговарящи на Marsh I, двама (28.57%) достигнаха до Marsh II. Пациентите с изходни лезии отговарящи на Marsh IIIа - 41 на бр. до хистологична ремисия Marsh 0 достигнаха 19 бр. (46.34%) ,7 от тях бяха с лезии Marsh I - 17.07%, а 14 бр., успяха да достигнат до Marsh II - 34.14%.

От пациентите с Marsh II лезии, след започване на БГД – 17 бр. пациенти достигнаха до хистологична ремисия на 2-рата година, при 3-ма хистологичните промени са се подобрили до Marsh II-в рамките на 5 години.

Парциалната атрофия в стадий Marsh IIIа бележи по-висока степен на хистологично възстановяване - 92.68% срещу 82% и 84% на пациенти с лезии Marsh IIIв и Marsh IIIс лезии.

Единадесет от наблюдаваните пациенти бележат задържане на хистологичните белези на парциална вилозна атрофия и в дългосрочен план т.е и след 5-тата година от наблюдението, неповлияващи се от БГД.

Пациентите с лезии Marsh II, въпреки че не отговарят напълно на критериите за диагностициране, са с редуцирани, почти липсващи симптоми и добър клиничен отговор.

В обследваната от нас група с Глутенова чувствителност се извърши тънкочревна биопсия 12 на брой от пациентите. И в нея се документира повишен брой интраепителни лимфоцити съответстващи на Marsh I морфологични промени.

## 5.5. СЪПЪТСТВАЩИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

В изследваната група пациенти с Глутенова ентеропатия се наблюдаваха следните съпътстващи заболявания(табл.12):

Таблица 12. Съпътстващи заболявания

Заболяване	Брой	Пол (м/ж)	%	Лечение
Атрофичен гастрит	5 12	м ж	15,0	PPI
Автоимунен хепатит	4	ж	3,5	ursofalk
ГЕРБ	3 5	м ж	7,0	PPI
Тиреоидит на Хашимото	3	ж	2,6	L -thyroxin
IBS	6 17	м ж	20,5	duspatalin
Захарен диабет – тип 1	2	ж	1,7	Insulin
Захарен диабет – тип 2	1 3	м ж	3,5	metformin
Остеопороза	2 7	м ж	8,0	бифосфонати
Реактивен хепатит	5 13	м ж	16,0	хепатопротекти ва
Панкреатит	1 4	м ж	4,4	креон
Диафрагмална херния	1 3	м ж	3,5	
Язвен колит	1 4	м ж	4,4	5-ASA
Тревожно депресивно разстройство	2 10	м ж	10,7	антидепресанти
Хипопаратиреоидизъм	1	ж	0,8	
Бронхиална астма	2	ж	1,7	Seretid
Реактивен артрит	1 2	м ж	2,6	
Псориазис	2	м	1,7	
Хепатит В	1 1	м ж	1,7	ZFFIX
Синдром на Търнър	1	ж	0,8	
Болест на Чандлър	1	м	0,8	
Синдром на Данлоу Ейгбърс	1	ж	0,8	
Са коли	1	м	0,8	оперативно лечение



Синдром на дразнимо дебело черво - 23 пациента, атрофичен гастрит-17, реактивен хепатит-18случая, остеопороза-9бр. тревожно-депресивно разстройство - 12 болни, автоимунен хепатит-4, (ПБЦ), хроничен панкреатит - 5 случая, тиреоидит на Хашимото-3 захарен диабет тип 1 -2 случая. Вероятно малкият брой диагностицирани пациенти е във връзка с изследваната група, които не са в детска възраст. Захарен диабет тип 2-4случая, възпалителни болести на червата-язвен колит и болест на Крон-общо -7бр. болни.

Клинични болести като ГЕ и Синдром на дразнимо дебело черво имат сходни симптоми, които могат да доведат до неправилно диагностициране на пациенти с ГЕ и IBS. Има ли връзка между тях?

Недвусмислен е отговорът, който се потвърждава от големия брой пациенти - 23, в обследваната от нас група. Наблюдението ни показва забавяне на диагнозата, заради сходни долно-диспептични оплаквания, в тези пациенти. Включването на БГД чувствително повлиява техните симптоми, още в първите месеци и се превръща в добре насочена терапевтична стратегия.

Немалкият брой пациенти с ендоскопска картина на хроничен атрофичен гастрит и съответно морфологично потвърждение вероятно се дължи на факта, че изследваните от нас пациенти са в по-висока възрастова група, откъдето идва и разминаването в резултатите по литературни данни.

Болест на Крон - наблюдавахме общо 4-ма пациенти. Единият от тях със засягане на целия чревен тракт, тежко протичане, резистентен на медикаментозно лечение, включително и биологично такова, направи полиорганна недостатъчност и завърши летално.

Научно доказана е връзката между Захарен диабет тип1 и ГЕ. Наличието на не голям брой пациенти от обследваната група, вероятно е свързана с изследваната от нас кохорта от възрастни пациенти. Случаите на захарен диабет тип 2 е двойно по-голям отколкото съчетаването на ЗДТ1 и ГЕ. Приемът на глютен може би предизвиква или насърчава захарен диабет тип 2, или наднормено тегло. Намалването на глютена в храната едва ли ще помогне за предотвратяването на захарен диабет тип 2, но може да намали консумацията на житни продукти, което помага за намаляване на общия риск от диабет.

Депресивните състояния, често се съчетават с Глутенова ентеропатия. Съществуват много публикации доказващи връзката на ГЕ с т. н глютенова атаксия. Не малък е броят на засегнатите от тревожно-депресивно разстройство, които добре се повлияват от БГД, а

в случаите на необходимост от суплиментация включихме витамин В6 за около 6 месеца, което доведе до намаляване на антидепресивната терапия. От общо 12 души, десетте са от женски пол. Същото се отнася и за анорексия нервоза. Наблюдаваните от нас пациенти са само от женски пол, макар че в литературата напоследък са описани и доста случаи на анорексия при мъжете.

Анорексията се свързва с ГЕ като първична констатация преди или след диагнозата ГЕ. При нашите пациентки, наблюдавахме слабо чревно възпаление, отговарящо на Marsh 2 и положителни tTG2 антитела от клас А. Наблюденията ни показват, че взаимодействието между БГД и хранителното разстройство е още по-голям проблем. Това засяга само върха на айсберга.

Едната от пациентките е вегетарианка, което още повече опосредства диетолечението. Обратно на този случай, другата от нашите пациентки се представи с коремна болка, диария, поднормено телесно тегло (ИТМ-13.6кг/м2) и поставена диагноза- анорексия. Серологичното изследване и последващата ФГДС ни помогнаха да поставим диагнозата ГЕ. Чувствителното подобрение на клиничните симптоми и покачването на телесното тегло, след включване на БГД, нормализираха състоянието ѝ

### **5.5.1. ГЛУТЕНОВА ЕНТЕРОПАТИЯ И БРЕМЕННОСТ**

Жените с ГЕ и бременност страдат от проблеми и усложнения по време на бременност от 2 до 4 пъти повече от останалите незасегнати от болестта.

В изследваната от нас група пациенти, наблюдавахме 1 пациентка с поставена диагноза ГЕ в първия триместър от бременността. Използвайки индивидуализиран подход по време на бременността, със строго следене на лабораторните показатели, незабавно включване на БГД, субституираща терапия заради леко изразен анемичен синдром на базата на железен дефицит и оценка на хранителния статус, бременността завърши със раждане на здраво дете. Наблюдението на пациентката продължи и след раждането.

От групата пациенти с Глутенова чувствителност проследихме една пациентка представяща се с изразени долно-диспептични оплаквания, значима редуция на тегло и неподдаващ се на лечение с железни препарати анемичен синдром, проявили се на третия месец от раждането. След серологично изследване се установиха стойности на AGA-IgG 3 пъти над горна граница на нормата, негативни AGA-IgA, tTG-IgA, IgG. Изследваха се и нивото на IgE, за изключване на

алергия към пшеница, извърши се ендоскопско изследване - ЕГДС, морфологичното изследване установи промени по Марш I лезии. Веднага се започна БГД, при строго проследяване и предоставяне на индивидуален хранителен режим. Състоянието на пациентката се подобри още на първата седмица от лечението. Нашето наблюдение показва, че навременното диагностициране и включването на БГД, безспорно изигра своята роля в оптимизиране на грижите по време на бременност и кърмене.

## **5.6. КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОСТИКА И НАЧАЛО НА ЛЕЧЕНИЕ**

Дългогодишният клиничен опит и наблюдение върху немалката група от пациенти (общо 134 лица), в клиниката по Гастро-ентерология, хепатология и хранене на УМБАЛ "Св.Марина", ни позволи да разработим план за диагностициране, който обхваща 4 етапа.

1. Анамнестични данни, физикален преглед.
2. Серологична диагностика.
3. Ендоскопско и морфологично изследване.
4. Генетичен анализ (при необходимост).

На първият етап си поставихме въпроса – на кого са необходими клиничните изследвания?

На първо място това са пациенти с типични клинични симптоми: хронична диария, продължила повече от 3 месеца, коремна болка, отслабване на тегло, умора, горно-диспептични оплаквания, синдром на малабсорбция.

На второ място както се посочва от повечето автори, изследвахме пациенти с т.н. екстраинтестинални симптоми, неподдаваща се на лечение желязо-дефицитна анемия, необяснима хипертрансаминаземия, остеопения с остеопороза в по-млада възраст, автоимунни заболявания, нисък ръст, жени и мъже с репродуктивни нарушения, различно представена неврологична симптоматика.

### **Серологична диагностика**

Използвайки максимата, че нито един самостоятелен тест, не може да ни доведе до окончателна диагноза, ние ползвахме комбинация от тестове при всички пациенти.

### **Ендоскопска и морфологична диагноза**

„Златен стандарт” в диагностиката на Глутеновата ентеропатия до настоящият момент си остава ЕГДС с морфологично изследване на

биоптата. Въпреки неспецифичните ендоскопски и морфологични белези и свързването им е с други заболявания. Те не ни служиха като самостоятелни критерии за поставяне на диагнозата.

Необходимо е да се отбележи, че морфологичните промени в това число, лека и умерена атрофия на тънкочревната лигавицата, може да се наблюдава при лактазен дефицит, алергия към соево мляко, ламблиаза, имунодефицитни състояния.

#### HLA-типизиране

Възможностите за изследване на генетичната принадлежност на пациентите би ни помогнала да оформим група от индивиди с генетичен риск сред родствениците на болните с ГЕ.

Появата на потенциални кандидати за поставяне на диагнозата ГЕ, самоопределили се като такива и вече започнали БГД, създават затруднения в диагностичния процес. На фона на БГД, морфологичните изследвания не могат да бъдат достатъчно информативни и не трябва в тези случаи да се поставя диагноза ГЕ. Провокационните проби или т.н „глутеново предизвикателство“, могат да влязат в съображение само след внимателна клинична преценка на състоянието, за срок до 6 месеца и при лекарско наблюдение за поява на сериозни усложнения, довеждащи до прояви на тежки дефицити и малабсорбция. След срок от 6 месеца или по-рано в случаи на проява на симптоми на заболяването се извършват контролни серологични изследвания и повторно ендоскопско изследване с хистоморфологична интерпретация, позволяващи поставяне на правилна диагноза. Ежедневната доза на глутен не трябва да бъде по-малка от 10гр.

Появата на специфични клинични симптоми, морфологични критерии на вилозна атрофия, повишаване на серологичните титри на антителата до диагностично значими стойности, в сравнение с изходните потвърждава диагнозата ГЕ.

Съгласно последните ревизирани критерии 2012г. на ESPEAN за диагностика на Целиакия, в някои случаи, когато поради една или друга причина не може да се извърши ендоскопско изследване, се допуска при наличие на 4 от 5 –те установени критерия –да се постави диагноза ГЕ, без морфологично изследване.

#### 5 критерия (Фасано и колектив)

- характерни клинични симптоми
- IgA tTG стойности > 10 пъти над горната граница на нормата
- положителни EMA
- наличие на хетеродимера HLA DQ2 и /или DQ

- резолюция на клиничните симптоми след включване на БГД.

Диагностичният процес минава през дълги и продължителни етапи на прецизна преценка и акуратно клинично наблюдение.

Най-често задаваният въпрос от лекари и пациенти е нужна ли е БГД при наличие на положителни серологични маркери и отсъствие на тънкочревна атрофия.

При положителни серологични проби, наличие на сериозни клинични симптоми, БГД е средство на избор, дори в случаите на липса на оформена тънкочревна атрофия.

Тук се налага друго пояснение-необходима е щателна верификация, в тези случаи дали не се касае за Глутенова чувствителност, а не за ГЕ. Шест -12 месеца след назначената БГД е удачно да се назначи глутенова провокация и при поява на тънкочревна атрофия се поставя диагноза ГЕ и се назначава доживотна БГД. Следователно такива пациенти се нуждаят от БГД поне за известен период от време 6-12месеца.

#### **5.6.1. ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗА КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ СЪМНЕНИЕ ЗА ГЕ**

Нашият опит върху пациенти с ГЕ ни позволи да изработим предложение за поведение при клинично съмнение за болестта, отправено към лекарите от доболничната помощ, предният фронт, който осъществява по-често първата среща с тези пациенти.

#### ***ГЛУТЕНОВА ЕНТЕРОПАТИЯ - КОГА ДА СЕ НАСОЧИМ КЪМ НЕЯ ?***

Представяне:

Може да се появи във всяка възраст

В детството между 9 месеца и 3 годишна възраст.

Най-чести прояви:

- диария
- запек
- раздразнителност
- загуба на тегло

По-големи деца и възрастни могат да се представят с:

• анемия(железен и фолиев дефицит), неспецифични симптоми: коремен дискомфорт, диария, стеаторея, умора, общо неразположение, болки по ставите, прояви на малабсорбция, стоматит.

- репродуктивни нарушения и при **Мъже**

- херпетиформен дерматит

### ***ПОМИСЛЕТЕ ЗА ДИАГНОСТИКА И СЕРОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ ВСИЧКИ ПАЦИЕНТИ С:***

- Хронична интермитентна диария
- Нисък ръст, закъснял пубертет при деца
- Устойчиви и необясними стомашно чревни симптоми ,включително гадене и повръщане

- повтарящи се коремни болки(коликообразни)
- внезапна, неочаквана загуба на тегло
- продължителна умора
- трудно повлияваща се и необяснима ЖДА

Уместно е тестване и на пациенти с:

- Захарен диабет тип 1
- Синдром на дразнимо дебело черво (IBS)
- Първа степен роднини на пациенти с Глутенова ентеропатия

Не е излишно да се проверяват и пациенти с:

- ✓ Болест на Адисон
- ✓ Аменорея
- ✓ Афтозен стоматит
- ✓ Синдром на Съогрен
- ✓ Синдром на Търнър
- ✓ Синдром на Даун
- ✓ Автоимунни заболявания на черния дроб
- ✓ Автоимунен миокардит
- ✓ Хронична тромбоцитемична пурпура
- ✓ Нарушения на зъбния емайл
- ✓ Лимфом
- ✓ Саркоидоза
- ✓ Биполярно разстройство
- ✓ Епилепсия
- ✓ Полиневропатия
- ✓ Спонтанни аборти-необясними репродуктивни нарушения
- ✓ Намалена костно-минерална структура (остеопения,

остеопороза)

- ✓ Травматични фрактури,особено в млада възраст
- ✓ Необяснима алоpecia

При клинични съмнения, насочвайте пациентите за серологично изследване.

## **НЕ ПРЕПОРЪЧВАЙТЕ БЕЗГЛУТЕНОВА ДИЕТА ПРЕДИ СЕРОЛОГИЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ**

### **СЕРОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ**

**IgA**-антитъканна трансглутаминаза (**tTG**)-предпочитан тест за начало на диагностика

**ЕМА**-ендомизиумни антитела, вече се изместват от **tTG –IgA**

Все още могат да се използват-(антиглиадинови антитела)**AGA-IgA, IgG**

**Те са по-малко специфични и могат да се позитивират и при други гастроинтестинални заболявания като – болест на Крон**

Фалшиво негативни резултати могат да се получат при селективен **IgA** .

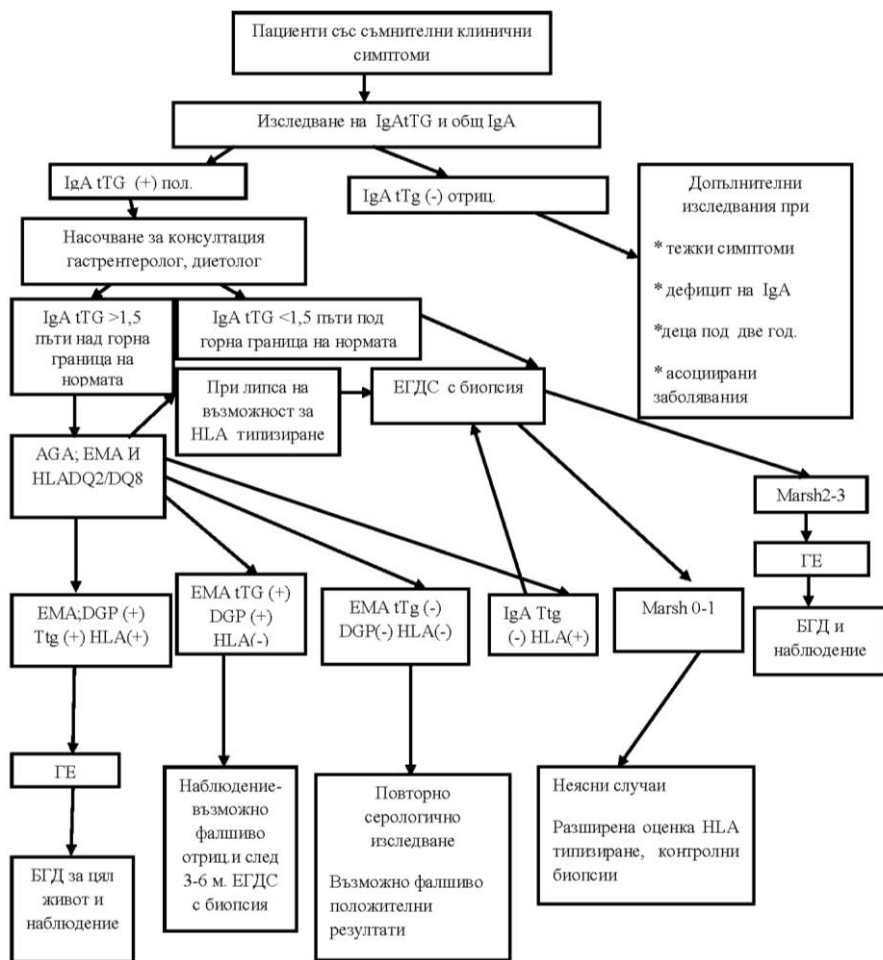
При такива случаи е уместно да се изследва - **IgG tTG** и/или **ЕМА-IgG** при хора с потвърден дефицит.

Пациенти с положителни тестове трябва да се насочват за ендоскопско изследване с биопсично потвърждение и трябва да не се препоръчва да започват Безглутенова диета преди изследването.

При наличие на силно клинично подозрение, въпреки негативните серологични проби - **трябва да се извърши ендоскопско изследване.**

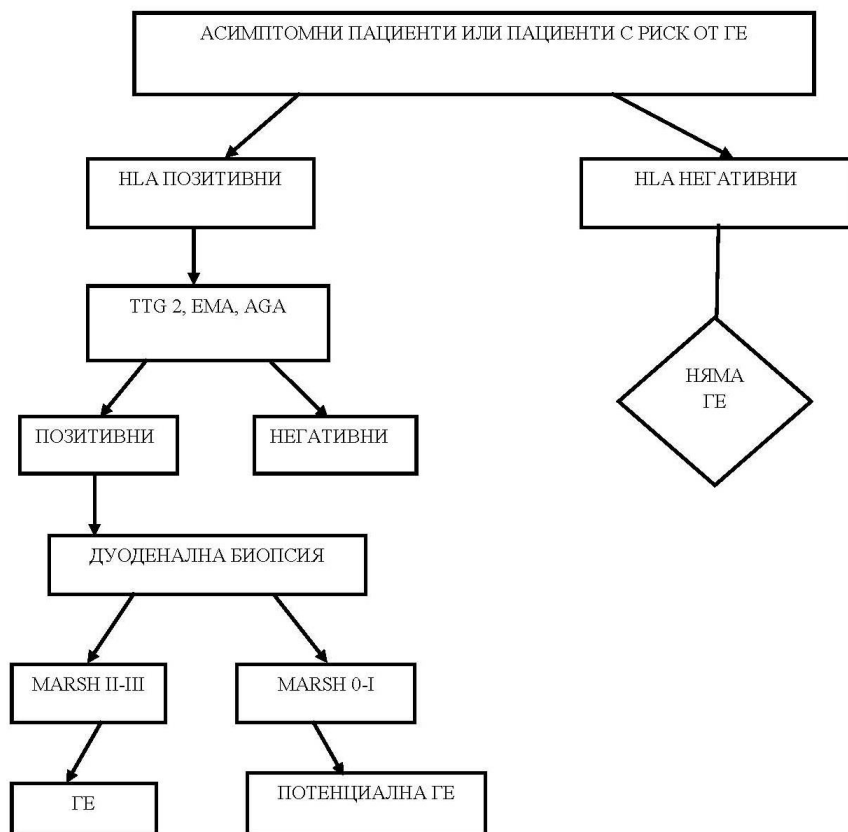
### **5.6.2. ПРЕДЛОЖЕНИЯ ЗА ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ**

Многоликата клинична картина и разнородните субективни оплаквания на пациентите с ГЕ не позволяват обединяване на диагностичния алгоритъм, поради което представяме различните групи пациенти и предложение за диагностициране и проследяване.

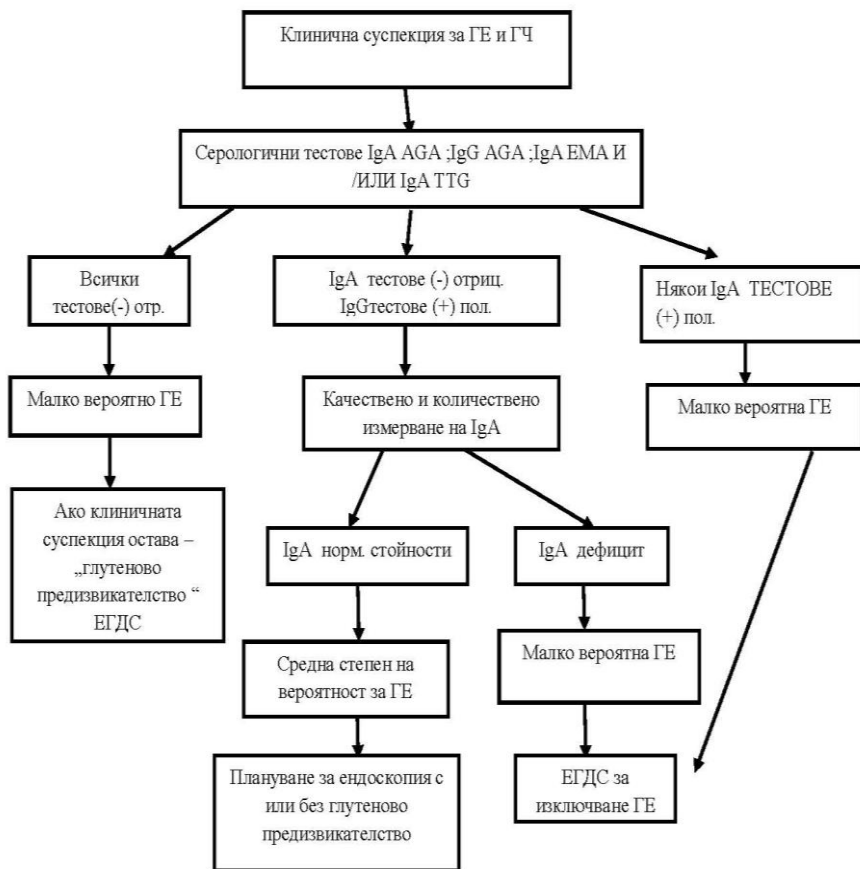


Фиг. 26. Пациенти със съмнителни клинични симптоми

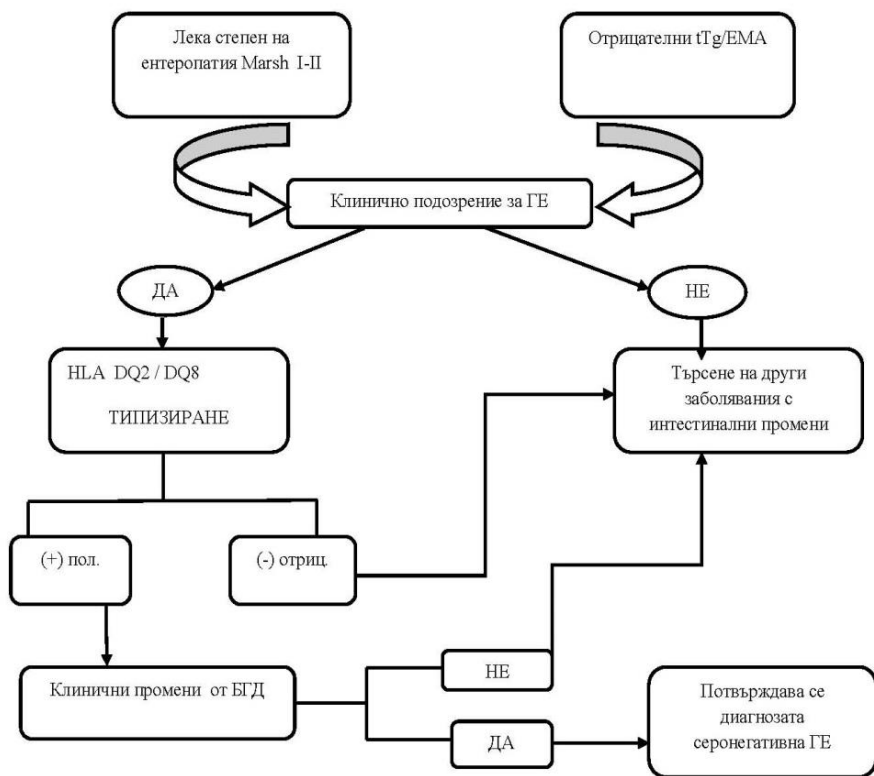




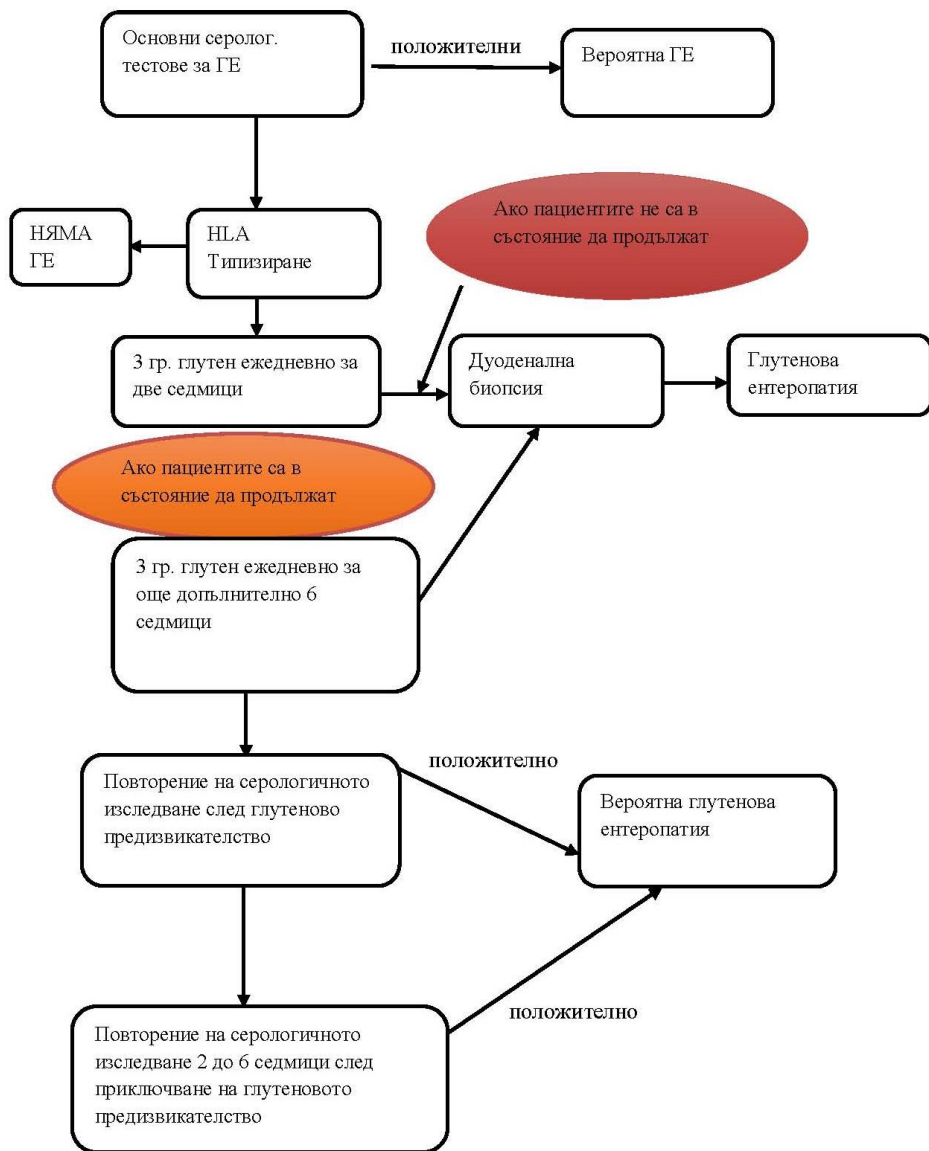
Фиг. 27. Асимптомни пациенти или пациенти с риск от ГЕ



Фиг. 28. Пациенти с клинични симптоми или рискови фактори



Фиг. 29. При серонегативни пациенти



Фиг. 30. Модифициран алгоритъм при глютенено предизвикателство

### 5.6.3. ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗА ИЗРАБОТВАНЕ НА КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СЪМНЕНИЕ ЗА ГЕ-ПАЦИЕНТИ НАСОЧЕНИ ЗА ФГДС.

Необходимо е към нарастващият брой пациенти с многолики стомашно-чревни и екстраинтестинални симптоми да се подходи с подозрение за ГЕ. Следва да се извършат TTG - антитела като първичен тест.

Пациенти с висок риск за ГЕ, симптоми като: <ul style="list-style-type: none"> <li>• диария</li> <li>• Редукция на тегло</li> <li>• Анемия</li> </ul> <p style="text-align: center;">↓</p> Дуоденална биопсия независимо от резултата от TTG	Пациенти с нисък риск за ГЕ, асимптомни или с екстраинтестинални симптоми и TTG +/- <p style="text-align: center;">↓</p> Дуоденална биопсия се извършва	Пациенти с нисък риск TTG +/- <p style="text-align: center;">↓</p> Дуоденална биопсия не се извършва
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------

Категоризация на пациенти с **висок риск**:

- признаци на загуба на телесно тегло
- Диария > от 3 изхождания за 24 часа
- Анемия - **Hb** < 120g/l жени
- Hb < 130g/l мъже

**Нисък риск за ГЕ**

Симптоми като:

- рефлукс
- коремна болка
- диспепсия
- повръщане
- болка в гърдите
- Титър на TTG- положителен > от 12 IU/ml

Наред с клиничните алгоритми за диагностика на ГЕ, предложената клинична стратегия за високо рискови групи пациенти е с много висока чувствителност. Въпреки това, тя не е задължително да се приложи при всички пациенти.

Нашите данни потвърждават необходимостта от дуоденална биопсия при пациенти с висок риск, въпреки че имат негативна серология. Много автори посочват освен TTG и **ЕМА** да се изследват

при положителни антители. Извършването на тестът би могло да стане, непосредствено преди ЕГДС. Тази стратегия може да увеличи възможността за ранно откриване на ГЕ.

В заключение - предварителните ендоскопски, серологични и морфологични изследвания са с чувствителност - 100%. Всички пациенти насочени за ФГС с високо рискови симптоми, трябва да бъдат биопсирани, независимо от техния серологичен профил

## **5.7. БГД – ОПЦИЯ ЗА ОСНОВНО ЛЕЧЕНИЕ**

Печенето на хранителни продукти без глютен е сериозен проблем за постигане на по-добър вкус, структура и текстура. Свободните от глютен брашна: оризово, бобово, амарант, царевично и др. се различават по вкус и външен вид от глютеновите продукти. Те са поронливи, създават усещане на сухота в устата и имат по-малко задоволителен вкус. Освен това тези продукти са с по-кратък срок на годност и бързо стареене. Производството им е по-трудоемко, изискват по-голямо количество захар и мазнини за постигане на желаната хрупкава текстура.

Хората които следват БГД често съобщават за не удовлетворение от сензорните характеристики на БГ тестени изделия.

Свободните от глютен храни са на по-висока цена повече от два пъти от еквивалентните глютен съдържащи продукти. За да се намали себестойността и да се облекчи финансовата тежест от такава диета, редица страни са въвели безплатното им предписване след доказана диагноза ГЕ.

През последните години се твърди, че БГ продукти са станали достъпни и това се случва поради 3 причини:

1. Увеличеният брой диагностицирани пациенти
2. Хранителната индустрия е в отговор на пазарната ниша – т. е. увеличена консумация на БГ храни на хора без доказана ГЕ
3. Напредъкът в съвременните технологии.

Самостоятелното управление на диетичното лечение е по-сложно, отколкото придържането към медикаментите. На теория хранителният режим е ясен, но на практика се оказва доста сложно и изисква висока степен на самостоятелно управление. Широкият спектър от фактори свързани с диетолечението, подчертават сложността на диетичното придържане в сравнение с медикаментозното лечение. С разработването на по-добро разбиране на факторите, които оказват влияние върху спазването на БГД при

възрастни се дава възможност за развитие на съвременни интервенции, които да подобрят спазването. Променливостта в начина на спазване на диетата се определя и измерва. В някои проучвания използват Ликертови скали, за да се определи придържането, докато други изследователи определят диетичното спазване на база на резултати от серологични тестове и хистоморфологични изследвания. На лице е липса на последователност в начините по които диетичното придържане се измерва.

Вилозната атрофия се използва като диагностично отличителен белег и възстановяването на чревната лигавица може да не е добър показател за хранително придържане, защото скоростта и степента на възстановяване на лигавицата не е еднакво. Може и никога тънкочревната лигавица напълно да не се възстанови. Наличието или отсъствието на симптоми при някои изследвания се използва като показател за придържане към БГД.

### **5.7.1. ПРОСЛЕДЯВАНЕ, ОБУЧЕНИЕ И ОБРАЗОВАНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ**

Като общо правило съществуват 6 ключови елемента при лечението и управлението на ГЕ, които могат да бъдат обобщени в следния порядък:

- **Консултация със специалист диетолог**
- **Целенасочено образование за заболяването**
- **Последователно и търпеливо обучение за придържане към**

**БГД през целия живот**

- **Идентификация и лечение на хранителните дефицити**
- **Достъп до застъпнически групи**
- **Непрекъснато проследяване от мултидисциплинарен екип**

**Започването** на БГД води до бързо клинично подобрение, което се отразява и на лигавичните увреждания.

БГД трябва да бъде за цял живот, както релаксацията на диетата обикновено възобновява симптомите и повишава честотата на усложненията.

Серийните tTGA и/или ЕМА, DGP-антитела могат да бъдат използвани за проследяване отговора на диетата. Ето защо диетологичните консултации са от изключително важно значение. Диетичното съответствие корелира положително с редовно проследяване и познаване на състоянието.

Половината от пациентите с ГЕ имат недостатъчен енергиен прием, 10% имат недостатъчен прием на калций и витамин Д, а 80%

от пациентите в напреднала възраст имат ниско ниво на витамин Д.

Логично възниква въпросът: **Колко често да се проследяват?**

- Необходимо е проследяване през целия живот
- След поставяне на диагнозата - контролни прегледи на 3-6 месеца, за да се гарантира задоволителен напредък в управлението на болестта.
- Ако се установи устойчиво подобрене на симптомите - прегледите се извършват 1 път годишно или по-рано при възникващи проблеми или усложнения.

**Какво трябва да се изследва ?**

- Статус - тегло, ръст, ИТМ
- Оценка на симптомите - изпразнения, честота, консистенция, патологични примеси, коремна болка.
- Хематологични и биохимични показатели
- дефицити - серумно желязо, ТЖСК, феритин, ниво на витамин B12
- Серологични изследвания
- Превенция на усложненията.
- оценка на риска от остеопороза и управление на риска.

Изследване на КМП (остеодензитометрия) - към момента на диагнозата, а след това да се повтори на втората година при изходни отклонения.

- по време на менопауза
- на възраст над 55 години за всички пациенти
- на всяка възраст при съмнение за фрактури на костите

Съвети за повишена физическа активност, преустановяване на тютюнопушенето и употребата на алкохол.

- добавка на калций и/или витамин Д, при недостатъчен прием с храната < 1500mg/ дневно

При наличие на риск-проверка на ниво на витамин Д и паратхормон.

Бифосфонати или други подходящи медикаменти при нужда.

При наличие на хипоспленизъм - проверка на хематологичните показатели: тромбоцити - бр.

- да се помисли за ваксинация срещу пневмококи, haemophilus influenza тип Б, грип.

Насоки при повишен риск от тропически инфекции - малария!

Управление на заболявания и други медицински проблеми.

- дискусия за фамилен риск-I-ва степен роднини 1 на 10 шанс да развият ГЕ и трябва да бъдат изследвани.



- възможност за изписване на диетични храни с рецепта.
- обсъждане на БГД и съвети.
- обсъждане членство в застъпнически групи, общества
- осигуряване на диетични съвети за здравословно тегло, нива на макроеlementи, прием на фибри.

#### **Кога са необходими по-специални медицински грижи?**

- липса на отговор от БГД
- налице е прогресираща загуба на тегло на фона на БГД
- поява на патологични примеси при дефекация
- персистираща необяснима коремна болка
- новопоявили се други клинични симптоми

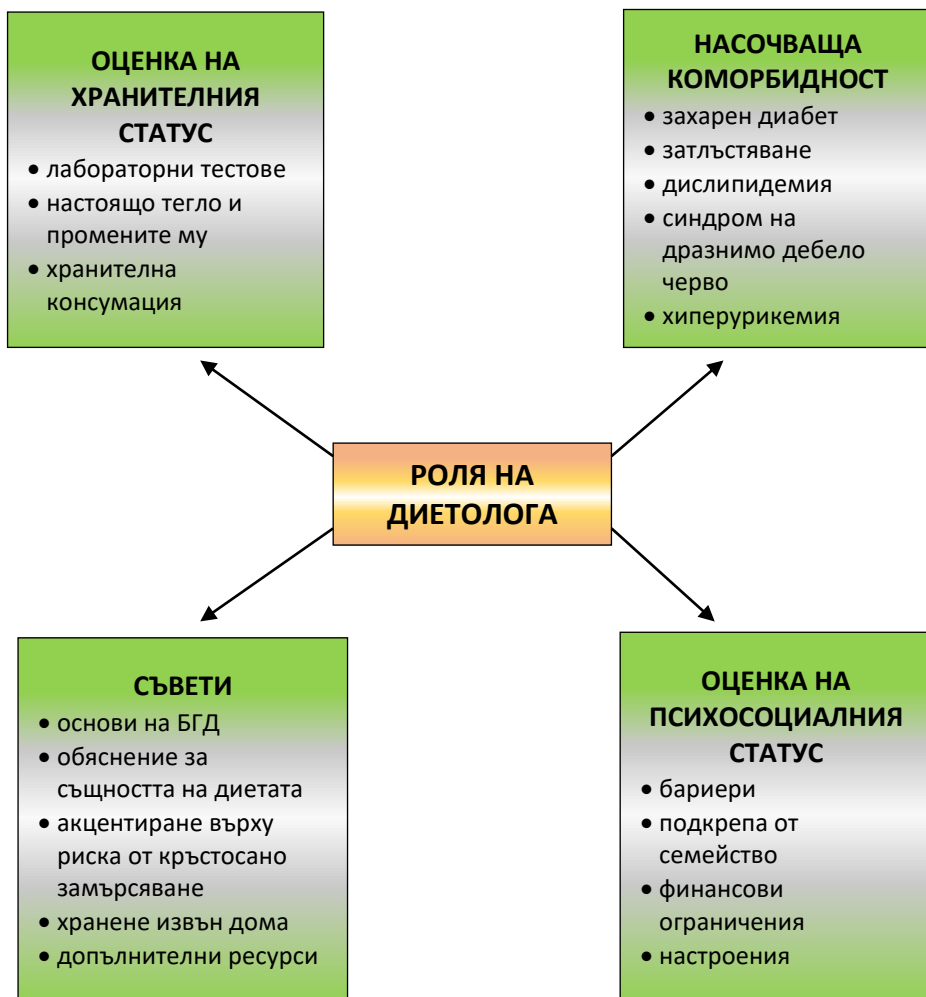
#### **Усложнения:**

- остеопороза
- карциногенен риск - лимфом на първо място

### **5.7.2. РОЛЯ НА ДИЕТОЛОГА**

Безспорно е експертното становище на специалистите по хранене за оценка на хранителния статус, неговото проследяване, обучение и образование.

Въпреки че други специалисти в областта на здравеопазването могат да разпространяват съвети за храненето, те нямат обучение в областта на хранителните науки и състава на храните, за да могат да превърнат сложните концепции и проблеми в медицинското хранене в постижими диетични промени. На фигура 31 е представено обобщение на хранителната оценка, образованието и проследяването на ново диагностицирани лица с ГЕ.



Фиг. 31. Обобщено представяне на хранителната оценка, образование и проследяване на пациентите с ГЕ

Анализът на клиничното поведение на пациентите, техният хранителен статус и нуждата от постоянен мониторинг и обучение ни позволи да изработим диетична стратегия – представена на таблица 13

Таблица 13. Диетична стратегия за оценка на хранителния статус, мониторинг и обучение на пациенти с ГЕ

ИНСТРУМЕНТИ	ОЦЕНКА	ИНТЕРВЕНЦИИ
<b>ДИЕТИЧНА ИСТОРИЯ</b>	калории	Общи диетични препоръки
	протеини	белтък-1.2гр/кг.тел.тегло
	калций	35-40ккал/кг.тел.тегло
	желязо	Възможно в началото консумация на по-малко
	прием на плодове и зеленчуци	Количество фибри
	витамини-В комплекс	Възможно хранене без лактоза
	<b>Хранене и пазаруване-поведение</b>	Ограничаване на мазнините
	културни /религиозни/предпочитания	Използване на хранителен дневник и на
	опит при готвене, време и желание за готвене	Начини за субституция на хранителни дефицити
	<b>Използване на готови срещу пълнозърнести храни</b>	Модификации на рецепти за закуски, стратегии за повишаване на хранителния прием, добавяне на повече плодове и зеленчуци
	<b>Хранене в ресторант срещу домашно хранене, мобилни храни и предпочитания</b>	
<b>ФИЗИЧЕСКО РАЗВИТИЕ</b>	височина	<b>ОБЩИ ПРЕПОРЪКИ</b>
	тегло	добавка на калций-възрастни 1000-1200мг
	индекс на телесна маса	мултивитамини при необходимост
	диаграма на растежа при деца	деца-1гр.
	кожа, коса, нокти	възрастни-изчислява се по формула
		прием на желязо ако е необходимо
		промяна на диетичен режим при ЗД и др.заболявания.

<b>ТЕСТОВЕ</b>		Жени - пренатално - умерено витамин А
ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ	Нв, Х-т, серумно желязо, ТЖСК, общ холестерол, трансферин, йонограма, LDL, HDL Х-л, Ендоскопски изследвания, Остеодензитометрия	
<b>КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА И ДИЕТА</b>		
МЕДИЦИНСКИ	семејна история подкрепа на семејството ниво на грамотност придружаващи симптоми или др. заболявания	
Социална оценка		Насочване към социални услуги, ако е необходимо Положителна подкрепа в БГД за здравето Вклучвање на семејството в образованието за БГД набљудение за диета без лактоза Ако вече са на безлактозна диета маркирање на немлечните източници на калций ензимни препарати използвање на растворими фибри от плодове и зеленчуци насърчавање на адекватен прием на течности използвање на 5кр.модел на хранене с вклучвање на протеини ежедневно
Клиничен преглед	Симптоми	
	подување на корема коремна болка дискомфорт	

<p><b>Първа консултация от диетолог</b></p>	<p>Резултати от серологични тестове</p> <p>резултати от ендоскопски изследвания</p> <p>рутинни кръвни проби</p> <p>резултати от изследване на костна плътност</p> <p>списък на употребяваните лекарства</p> <p>хранителен дневник-3дневен при деца</p> <p>растежни криви</p>	<p><b>ДИЕТИЧНО ОБРАЗОВАНИЕ</b></p> <p>Теми включени за обучение на пациентите</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Какво е Глетенова ентеропатия</li> <li>2.Как се отразява хран. статус</li> <li>3.Как работи стом. чревния тракт</li> <li>4.Кои системи са засегнати от ГЕ</li> <li>5.Опростена БГД</li> <li>6.Кои зърна да се избягват</li> </ol> <p><b>Преглед на хран. дневник - да се използва като учебно средство за премахване на дефицитите</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-допълнителни брошури</li> <li>-ръководство в кухнята</li> <li>-четене за скрити източници на глютен</li> <li>-списък на производителите на БГ-храни</li> <li>-списък на местни ресторанти и заведения за обществено хранене</li> </ul> <p><b>Стратегии</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-съвети за пътуване</li> <li>-съвети за училище и университета</li> <li>-измерване и следене на теглото</li> </ul>
<p><b>Втора диетологична консултация</b></p>	<p>Хранителен дневник-проверка за появили се нови симптоми</p>	<p>Обсъждане на промяната в теглото</p>
	<p>Доклади, клинични студия, последни тенденции в храненето</p>	<p>Обсъждане на меню за закуска, обяд и вечеря, в училище, в университета</p> <p>Нови стратегии</p>
		<p>Обсъждане недостатъците на БГД</p> <p>пшеница, ръж, ечемик, овес</p> <p>Обсъждане на здравословни проблеми в начина на живот, активност, релакс, балансиран прием на хранителни вещества</p>

### 5.7.3. ОЦЕНКА НА ХРАНИТЕЛНИЯ ПРИЕМ НА ПАЦИЕНТИ С ГЕ

Към проследяването на пациенти с глютенова ентеропатия сме включили и анализ на хранителния прием на някои често използвани храни. Модифицираните въпросници са съобразени с прием и на безглютенови храни. Отговорите са базирани на количество и честота на хранене.

Въпросниците са изработени на хартиен носител и достъпни онлайн.

Анализът на данните се оценява използвайки SPSS версия 18. Данните за хранителния прием бяха разделени по категории:

Ежедневни, седмични и месечни.

За да се определят взаимоотношенията се използва хи-квадрат.

Видът на хранителните продукти са категоризирани като консумация на:

- зърнени храни
- плодове и зеленчуци
- сладкиши и сладолед

Използва се ниво на значимост алфа от 0.05, честота на потребление и вид на консумираната храна.

1. Консумация на зърнени храни

2. Консумация на зеленчуци и плодове

3. Консумация на сладкиши и сладолед

На въпроса за честота на прием на зърнени храни, пациентите се разпределят както следва:

1 път дневно консумират - 16.7%

2 пъти дневно почти - 5%

5-6 пъти дневно - 7.3%

1-2 пъти седмично - 24%

3-4 пъти седмично - 16%

1-3 пъти месечно - 19%

Никога те консумират зърнени храни - 3.5%

По отношение на плодовете и зеленчуците нашите данни показват по-ниска консумация на плодове и зеленчуци от обичайното за България (данни от статистически проучвания на НЦООЗ от 2004 год., където се отчита по-ниска консумация ,в сравнение с физиологичните норми). Поради липса на витамини и минерали в повечето преработени безглютенови храни, пациентите съобщават за допълнителен прием предимно на добавени мултивитамини, калций, пробиотици.

Употребата на пробиотици е с повишена популярност през последните няколко години - натрупват се достатъчно доказателства, че БГД не винаги нормализира чревната микрофлора и допълването с пробиотици като потенциални инструменти за благоприятно изменение на чревната микрофлора може да се превърне в успешен допълнителен елемент на диетолечението.

Резултатите от Kabbani et al 2010, показват, че пациентите с глутенова ентеропатия от двата пола имат по-благоприятен ефект върху ИТТ, отколкото националните данни.

Тъй като ИТТ не отчита телесния състав и не може да бъде показател за хранителния статус, ние не сме включили в нашето изследване този показател. В унисон с техните данни ние отчитаме по-малък % пациенти с наднормено телесно тегло и затлъстяване (таблица 14).

Таблица 14. Честота на хранителен прием на зърнени храни, плодове, зеленчуци и сладкиши

Честота на консумация	Зърнени храни	Плодове	Зеленчуци	Сладкиши и сладолед
1-път дневно	16,70%	8,70%	40%	14%
2-пъти дневно	5%	33,80%	30,80%	23,70%
5-6 пъти дневно	7,30%	9,80%	2%	11%
1-2 пъти седмично	24%	12%	4,30%	18%
3-4 пъти седмично	16%	21%	10%	13%
1-3 пъти месечно	19%	4,90%	0,90%	4%
Никога на консумират	3,50%	2%	3,50%	1,80%

Безглутеновите храни съдържат повече калории и мазнини от техните глутенови „събратя” и тук се намесва диетичното образование и предоставяне на индивидуални хранителни режими на нашите пациенти.

#### **5.7.4. АНАЛИЗ НА СПЕЦИФИЧНИ СЪСТОЯНИЯ И ПРЕДЛОЖЕНИЯ ЗА СПРАВЯНЕ С ОСОБЕНОСТИТЕ НА ДИЕТОЛЕЧЕНИЕТО**

БГД е сложна, скъпа и въздейства върху всички дейности, включващи хранене, което я прави трудна за поддържане, в продължение на цял един живот.

Целта на това проучване е да се оценят трудностите, използваните стратегии и емоционалното въздействие на диетата без глютен в нашите пациенти.

Избягването на широка гама храни съдържащи глютен, често изисква значителни промени в моделите на хранене и начин на живот.

Много фактори могат да окажат влияние върху желанието и способността да се променят отдавна установени навици на хранене. Следователно съществува необходимост от по-добро разбиране на емоционалното въздействие на БГД върху цялостния живот и трудностите, които произтичат от нея.

Ние си поставихме следните цели: да се оцени емоционалното въздействие, трудностите и стратегиите използвани в ежедневни ситуации свързани с храненето, които са вследствие на диетата без глютен. Представените резултати обхващат диетичните аспекти.

Въпросникът съдържа 59 въпроса, разделени по демографски данни, диагноза, симптоми, диетично придържане, източници на информация, знания за диета без глютен, емоционално въздействие, трудности, които изпитват и използвани стратегии по време на диетата.

Въпросите относно ползността на информационните източници, емоционалното въздействие, трудности и стратегии, беше зададен по скала от пет точки със следните опции: **никога, рядко, понякога, често и много често.**

Данните бяха анализирани с помощта на статистическите функции на програмата Майкрософт Ексел. Резултатите са представени като проценти. Тънкочревна биопсия с потвърдена диагноза имат всички изследвани пациенти. Резултатите докладвани в настоящото изследване се основават на тези биопсии.

От изследваната от нас група пациенти включени в наблюдението 2 от пациентите са с основно образование, 28 със средно образование, 6 са с полувисше образование и 22 с висше образование.

### **Честота на умишлена консумация на глютен**

По-голямата част от анкетираните (68%) са посочили, че никога умишлено не са консумирали глютен. Други -18%, посочват, че умишлено 1-2 пъти са прегрешавали през предходната година. Останалите 13% са съобшили за умишлена консумация най-малко веднъж месечно през предходната година. Процентът на респондерите които умишлено са консумирали глютен поне веднъж през изминалата година е по-нисък сред респондерите, които са на БГД за по-дълъг



период от време ( $p = 0.013$ ). Честотата на умишлена консумация не се различава значително между мъжете и жените.

## ОБОСНОВКА ЗА ИЗБЯГВАНЕ НА КОНСУМАЦИЯ НА ГЛУТЕН

По-голяма част от анкетираните (87.8%) са посочили, че смятат предотвратяването на дългосрочните усложнения и избягването на нежелани реакции са еднакво важни причини за избягване консумацията на глютен. В допълнение към тези данни 9.9% посочват, че дългосрочните усложнения са по-важна причина отколкото, нежеланите реакции. 2.2% посочват нежеланите реакции като важна причина за избягване на глютеновата консумация.

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА БГД

Различни са източниците, от които пациентите черпят информация за БГД.

Таблица 15. Източници на информация и нейната полезност, оценена като: добра/много добра

Източник на информацията	Процент от пациенти, оценявайки я като добра/мн. добра	Брой
1. Интернет	53.2%	30
2. Диетолог	72%	58
3. Медицински книги, списания	12%	32
4. Други хора с ГЕ	51%	58
5. Гастроентеролог	43.9%	54
6. Семеен лекар	20.6%	52
7. Алтернативна медицина	3.6%	58

## Полезност на информацията за БГД

Усещането на пациентите за източника на информация варира от 72% от специалиста по хранене и 20.6% от семеен лекар.

Процентът на анкетираните по отношение разпознаването на позволените и забранените храни нараства с периода на спазване на диетата от 38% на БГД по-малко от 1 год. от поставяне на диагнозата и започване на диетата, съответно 45% при пациентите на диета между 1-5 години и достига до 52.2% при спазване на диета над 5 години.

## ЕМОЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С БГД

Анкетираните са помолени да докладват за своите емоции преди поставяне на диагнозата и в първите месеци след диагностицирането. По-голямата част съобщават за приемане на храната и чувство на облекчение, че най-после е намерена тяхната диагноза. Жените по-бързо се адаптират в сравнение с мъжете - статистически достоверна разлика.

Таблица 16. Емоциите, които често/много често изпитват пациентите на БГД

Емоции често/много често	През първите месеци след диагнозата в %			През месеца преди диагнозата в %		
	всички	мъже	жени	всички	мъже	жени
<b>Положителни емоции</b>						
Облекчение	57	61	55	42,6	40,8	43
Приемане	56	63	51	62,9	59,4	66,3
<b>Отрицателни емоции</b>						
Разочарование	56,9	47	60	20,8	16	20,5
Пренатоварени	47,7	35	49	7,7	4,5	7
Изолирани	42,7	29,7	43	17,6	10,6	21
Объркани	36,4	30,7	45,8	5,1	5	5,3
Неспокойни	36	25,9	41	8,8	7,9	8,1
Тъжни	33,8	22,8	43	8,3	4,8	7,9
Ядосани	30,2	19,8	33,8	8,3	6,1	8,2
Депресирани	24,5	14,3	27	6,7	4,3	12

Значителни различия между мъже и жени по време на първите месеци след БГД  $p < 0,01$ .

Значителни различия между мъже и жени след поставяне на диагнозата и месеца преди диагнозата  $p < 0,01$ .

Негативните емоции, които често съобщават са значително по-голям процент в месеците след поставяне на диагнозата, отколкото преди това. Жените съобщават за повече негативни емоции и в двата времеви периода.

Фрустрация и изолация са двете емоционални състояния с най-висок процент, преди изследването и диагностицирането.

Какви трудности изпитват пациентите при следване на БГД

Таблица 17. Трудности, които изпитват пациентите при следване на БГД

Трудности - често/мн.често	% като цяло	Трудности които намаляват с времето на БГД	Бр.
<b>Закупуване на стоки</b>			
Загриженост за правилно поставени етикети	77,1	↓	50
Тревога за предварителна информация от фирми за БГ храни	39	↓	48
Тревога, че информацията може да не е точна	25	↓	48
Няма избор на храни в търговската мрежа	16,8	↓	58
Повишени разходи за храна	78	↓	58
<b>Подготовка за приготвяне на ястия</b>			
Ограничен избор за обяд	57,3	↓	58
Необходимост от по-често готвене	61,2	↓	58
Трудности при подготвяне на хранителните продукти	41,7	↓	58
Разочароващи печивни свойства на БГ храни в любими рецепти	43,3	↓	58
Тревожност за допускане на грешки в диетата	25,7	↓	18
<b>Хранене със семейство и приятели</b>			
Съжаление, че не сам като другите	67,3	↓	56
Хората мислят, че малко глютен няма да навреди	43,4	↓	50
Чуствам се в тежест на близки и приятели	32	↓	27
Избягване на социални събития свързани с хранене	31,2	↓	30
Смущение от собствените хранителни нужди	26,1	↓	28

Подозрение, че семейството и приятели се страхуват да ме поканят на гости	24,7		↓	24
Неразбиране от страна на приятели	6,8		↓	12
Семейството не разбира моите хранителни нужди	1,8		↓	3
<b>Хранене в ресторант</b>				
Ограничени възможности за избор на заведения за обществено хранене	89,5		↓	52
Ограничен избор на ресторанти	75,8		↓	48
Притеснение, че персоналът не е достатъчно обучен	67,7		↓	48
Ресторантите не могат да предоставят информация за елементи на менюто	48,1		↓	48
Притеснение да се консумира храна в ресторант, защото може да е замърсена с глутен	32,5		↓	35
БГ храни не са толкова вкусни като останалите	29,1		↓	48
<b>Хранене на работа; в университета</b>				
Ограничени възможности за избор в кафене	85,8		↓	32
Бизнес обеда - много стресиращи	47,6		↓	32
Трудно се привлича медийно внимание върху проблема	34,1		↓	48
Трудно се набавя собствена храна за обяд	41,8		↓	43
Чувство за нараненост, когато хората са безразлични към проблема	41,1			38
С-ми след консумация на глутен, които да пречат на текущата работа	15,8			54

Пътуване				
Пътуване в чужбина - трудности от етикетирането на храни	67,4		↓	48
Съжаление, че не могат да се консумират месни специалитети	61		↓	48
<b>Трудности при намиране на магазини и ресторанти предлагащи БГ храни</b>	61,2			48
Трудности в ресторанти, в които не са на ясно с БГД в чужбина	43,8		↓	48
Трудности да се спазва БГД при пътуване (в страната и чужбина)	55,9		↓	33

**12 от общо 39** състояния, които затрудняват пациентите са посочени от по-висок % при жените, отколкото при мъжете. Останалите 29 еднакво затрудняват и двата пола.

Тези, които са на диета 5 и повече години, много по-малко изпитват затруднение. Въпреки това повече от половината от запитаните, изпитват трудност и тя се явява при 1/3 от ситуацияите, в които попадат. Те включват ограничен избор на продукти и ястия при посещение в ресторант, кафене и заведения за бързо хранене. Другите им страхове идват от това, че не винаги производителите са достатъчно лоялни при етикетирането на безглутеновите продукти, не на последно място поставят високата им цена в сравнение с техните глутенови еквиваленти, притеснение, че в повечето случаи готвачите в заведенията за хранене са недостатъчно обучени в приготвянето на безглутенови ястия, ограничен избор за храна извън дома и най-вече при пътуване. Много висок процент, повече от половината посочват разочарование от чувството за съжаление от страна на близки и приятели. Много малък процент обвиняват семействата си в липса на разбиране и съпричастност. 24.3% са посочили, че подозират, че техните близки и приятели се страхуват да ги поканят на гости.

Други специфични трудности идват от неясноти при прием на различни медикаменти и витамини.

Една не малка част изпитват чувство за вина, за евентуална възможност за предаване на болестта на поколенията -24.6%.

Адаптивните стратегии, показани на таблица 18, са често използвани за справяне с БГД.

Таблица 18. Адаптивни стратегии, използвани за справяне с БГД

Стратегии, използвани често и много често	Като цяло %	Честота на ползваните стратегии в течение на времето на БГД	Брой
<b>При закупуване на храна</b>			
Четене на всички етикети	86,1		48
Запитване предварително в магазина за БГ стоки	21,6	↑	36
Покупка на стоки по интернет или чрез куриер	7,8		28
Етикетиране на всички БГ брашна	81,8	↑	48
Приготвяне и замразяване на някои БГ храни	43,8		36
<b>Хранене със семейство и приятели</b>			
Проверка на списъка с отделните съставки на БГ храни	53,2		36
Носене на собствена храна при посещение извън дома	41,5		42
Споделяне на най-добри рецепти	47,3	↑	48
По-лесно поемане на отговорност за хранене	38,8	↓	
Покана към приятели да опитат БГ храна в дома	54,8	↓	44
<b>Хранене в ресторанти</b>			
Предварително отправени въпроси за глутеново съдържание на храните	73,5		38
Предварително информиране за избор на меню	31,8	↓	26
Изискване на печатна информация за съдържание на глутен	30,9	↓	18

Използване на интернет за намиране на ресторанти с БГ храни	16,8	↓	18
<b>Хранене на работа; в университета</b>			
Носене на БГ храни от дома	77,3		48
Обменяне на информация с други болни	66,8	↑	44
Събиране на оферти за БГ храна за различни събития	59,1		23
При събития извън дома напомняне за своята БГД	48		28
<b>Пътуване</b>			
Вземане на преведена информация за БГ храни в чужбина	42		22
Предварително търсене в интернет на ресторанти	22	↓	20
Свързване с местен клон на Целиак общество	14,8		5
Вземане на документ от GP за д-за и изисквания към диетата	14,1		22

Въпросите отправени към пациентите са групирани в няколко категории - ситуации, в които попадат и е необходимо да се справят с тях:

- Закупуване на безглутенови храни
- Подготовка на храните
- Хранене в семейството и с приятели
- Хранене извън дома (ресторант, заведения за обществено хранене)
- Хранене при пътуване
- Хранене на работното място

На 17 от въпросите са отговорили най-голям брой пациенти.

Между 0 - 4 стратегии ползват -18% от анкетираните.

Между 5 - 7 стратегии ползват 32.1%

От 8-10 стратегии ползват -29% от анкетираните. Между 11-13 стратегии са използвали 15% и повече от 14 стратегии са ползвали 2.2%.

Фигура 32 представя нагледно резултатите за процента на анкетираните посочили общо 5 нива на използвани стратегии, групирани в 3 категории на умишлена консумация на глютен съдържащи храни: „никога умишлено не консумират“, “умишлена консумация 1 или 2 пъти годишно“ и „умишлено консумират глютен съдържаща храна най-малко 1 път през изминалата година“.



Фиг. 32. Проучване на използваните стратегии за умишлена консумация на глютен съдържащи храни

Фигурата показва, че анкетираните, които най-често умишлено „прегрешават“ са използвали най-малко на брой стратегии: между 0-4 38.3%, консумиращите 1-2 пъти годишно са - 17%, а тези, които никога не консумират 66%. Като цяло използващите повече на брой стратегии значително по-малко умишлено консумират глютен ( $P < 0.001$ ).

Тази асоциация се наблюдава както сред мъжкия, така и сред женския пол, въпреки, че средно мъжете използват по-малко стратегии от жените.



Много фактори са свързани с промяната на моделите на здравно поведение, включително лични, културни влияния, социални взаимоотношения. Дългосрочното придържане към нов тип на хранене и живот включва разработването на самостоятелно управление и стратегия за справяне с отделни ситуации и контрол върху тях, когато те възникнат.

Много голяма част от пациентите възприемат дадената БГД като голяма тежест (бреме), дори след като са били на диета в продължение на няколко години.

Нашето изследване имаше за цел да проучи трудностите, които изпитват пациентите, използваните стратегии за справяне, както и емоционалното въздействие на БГД. Още повече, че в България подобно изследване не съществува.

### ИНФОРМАЦИЯ И ЗНАНИЯ ЗА БГД

Очевидно е, че разбирането на диетата и обучението на умения за справяне в различни ситуации може да помогне за намаляване на тежестта и привеждане в съответствие на БГД (Макензи и сътр. 2010). Значението на информираността за заболяването трябва да се увеличи особено сред личните лекари и особено сред специалистите по хранене, за да се подобри грижата към пациентите и да се помогне за облекчаване на социалните, лични и медицински разходи за това заболяване. В идеалния случай екипният подход от семейството, диетолог с опит в изучаване на Глутеновата ентеропатия, както и медицински специалисти по гастроентерология би бил от голямо значение.

В нашето проучване жените са показали много по-голяма информираност и осведоменост за БГД, отколкото мъжете. По-дългият период на придържане към диетата логично показва по-добри резултати по отношение на знанията за забранени и позволени храни.

Що се отнася до емоционалното въздействие на безглутеновата диета, настоящото изследване показва, че се налага да се правят промени в хранителните навици през целия живот, а това води до значително емоционално въздействие. Потвърждава се и факта, че жените претърпяват по-голям емоционален стрес, в сравнение с мъжете, което е съизмеримо с докладваните резултати от Харлет и сътр. 2003г. Ролята на жените във всички аспекти на диетата, както в дома, така и извън него и вродените различия между половете, вероятно са другите възможни фактори.

Най-честата емоция докладвана от мъжете и жените едновременно е облекчението след поставяне на диагнозата. След дълги години на

необяснима болест, голяма част от пациентите съобщават за огромно облекчение, че нямат неизлечима болест, а напротив, тя може да се третира само с диета. Въпреки това, скоро след преминаване на новия режим на хранене, чувството на облекчение рязко намалява.

Пациентите съобщават, че се чувстват разочаровани, претоварени и изолирани, по-често са тревожни, тъжни или ядосани. Фрустрацията и изолацията са сред най-честите, негативни емоции, дори сред тези на диета повече от 5 години. Важно е тази емоция да се признае, за да се даде възможност на хората да се справят с този нелек проблем.

Приемането на болестта и нейното лечение включва процес на приспособяване към новите условия и време, за да се научат да живеят с тези промени. В настоящото изследване процентът на мъжете, приемащи новото хранене е по-висок в началото, но в последствие, жените бележат по-добро приспособяване към диетата с течение на времето.

### ТРУДНОСТИ И ОПИТ В ДИЕТИЧНОТО СПРАВЯНЕ

Настоящото изследване ни дава възможност да оценим количеството, честотата и голямото разнообразие от затруднения и използвани стратегии, различното поведение на мъже и жени, въздействието на БГД върху техния живот, за различни периоди от време.

Жените изпитват приблизително 1/3 от идентифицираните трудности значително по-често от мъжете. Опитът при по-продължително спазване на диетата се отразява върху честотата и поносимостта на затрудненията свързани със закупуване, приготвяне на храната и нейното доставяне извън дома. Фактите доказват по-нисък процент на затруднения при БГД, следвана 5 и повече години, подобно на данните изнесени от Лее и сътрудници 2012г. Отчита се чувствително намаляване на отрицателното въздействие на диетата с течение на времето, въпреки че в някои ситуации като вечеря навън или при пътуване остават проблематични.

Повече от  $\frac{3}{4}$  от изследваните дори за повече от 5 години от старта на диетата продължават да изпитват трудности с етикетирането на храните и лоялната оценка на съдържащите се безглутенови съставки в тях, ограничен избор на ресторанти и други заведения за хранене, кафенета. Тази констатация се съобщава и от други проучвания, като се налага предварително планиране, приоритизиране на проблемите и решаването им.

Високата цена на предварително опакованите безглутен храни е идентифицирана като ограничаващ фактор при повече от 70% от запитаните от анкетираните. Нуждата от допълнително време за готвене се определя като проблем на мнозинството. Подготовката на храните и храненето в дома е по-евтина алтернатива, но това изисква допълнителни умения. Надяваме се по-голямата конкуренция на пазара, ценовата разлика между БГ храни и техните глютенowi еквиваленти да бъде намалена.

Повече от половината от пациентите изпитват чувство на самосъжаление и срам, че споделят по-различни хранителни нужди и това трябва да се обсъжда при хранителното консултиране. Необходимо е насърчаване на положително отношение към храната и нейните ползи за здравето.

Подкрепата от семейството и приятелите е много важна за тези на БГД. Резултатите от отговорите са много окуражаващи. Само 2.9% не срещат подкрепа от семейството и съответно - 5.3% от приятелите. Почти ¼ подозират, че диетата може да бъде причина за тяхната изолация.

В заключение от съществено значение е да се получава навременна и изчерпателна информация от обучени здравни специалисти за заболяването и диетотерапията. Навременната подкрепа е особено важна за новодиагностицираните, които изпитват трудности за постигане на по-високо ниво на хранително придържане.

Статистически значимата обратна връзка между употребявана стратегия и умишлената консумация на глютен е от съществено значение за хората управляващи болестта. Основните трудности, изпитвани при повече от половината изследвани са свързани с ограничени избор на храна извън дома и тревогата за гарантиране на безопасно хранене. Следователно са необходими по-големи усилия, за да се гарантира по-високо качество на услугите в хранителните заведения и цялостно обучение на заетите в тази сфера.

#### **5.7.5. ВЪЗПРИЕМАНОТО СОЦИАЛНО БРЕМЕ ОТ ПАЦИЕНТИТЕ С ГЛУТЕНОВА ЕНТЕРОПАТИЯ**

Промяната в съзнанието на пациентите и тяхното осъзнаване и възприятие за болестта, претърпяват непрекъснато развитие. Днес Глутеновата ентеропатия се премества в общественото съзнание, както на лекари, така и на пациенти от рядко заболяване към все по-разпространена аутоимунна системна болест и безглутеновата диета не е вече „изключителната“ терапия за пациентите, а се превръща в

популярен избор за здраве за все по-голямо количество хора. Клиничният опит и преките наблюдения върху пациентите показват следните фактори, участващи във възприеманото качество на живот:

- Информираност за заболяването
- Социална тежест
- Качество на живот и стратегии за справяне

Медицинските специалисти в България занимаващи се пряко с проблемите на пациентите с ГЕ не са толкова много за съжаление. Доброто познаване на различните презентации на болестта не е често срещана практика сред лекарите..Доказано е, че добрата колаборация между медицинските специалисти води до по-добра стратегия за намаляване времето от появата на първите симптоми и диагнозата. Намирането на нови стратегии като разяснителни кампании сред GP в САЩ и Италия са показали подобряване знанията за ГЕ и нейната диагноза. Това се потвърждава от Catassi et all в голямо скринингово проучване, че диагнозата ГЕ е само върхът на айсберга и мнозинството от случаите са под водолинията. Наскоро след повече от 10 години Zingone et all показва, че честотата сред селските райони на Кампания е по-ниска, отколкото в други близки провинции, като се предполага, че жителите там са склонни да посетят своя лекар само в случай на тежки симптоми, което затруднява диагностицирането особено на не-класическите форми на заболяването. Това налага извода, че пациентите с по-нисък социално-икономически статус по-малко вероятно да потърсят медицинска помощ или консултация и по този начин потенциално по-малко вероятно е да се тестват за ГЕ. Този извод се налага и от нашите наблюдения.. След поставяне на диагнозата обаче последващите действия следва да включват консултация с диетолог, тъй като пациентите съобщават за по-голяма удовлетвореност, получавайки и необходимата психологическа подкрепа. Това се потвърждава и от нашите данни.

Пациентите с ГЕ се чувстват предпазливи при консумиране на храна,която не е приготвена в дома. Липсата на безглутенови храни извън дома и ниската информираност сред работещите в ресторанти и заведения за обществено хранене, през последните години е проблем,въпреки променящите се условия.

Пациентските групи за подкрепа са изиграли важна роля в последните десетилетия, в организиране на специални социални събития за пациенти, техните семейства, лекари и заетите в хранително-вкусовата промишленост. Липсата им в България затруднява една голяма част от нашите пациенти.

Публикуваните проучвания и нашият опит показват, че въпреки наличието на положителна промяна с течение на времето, все още има необходимост от допълнително образование и обучение за ГЕ и БГД.

## **5.8. КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ И СТРАТЕГИИ ЗА СПРАВЯНЕ**

Въпросът с качеството на живот и неговото подобряване в университета, на работа, в ресторанта и думите „диета без глутен“, много често не се нуждаят от друга информация, трябва да се разбират!

Прегледът на литературата във времето ни показва, че качеството на живот на пациентите с ГЕ преди и след диагнозата е силно повлияно от присъствието или отсъствието на стомашночревни симптоми. КЖ на пациентите с ГЕ преди диагнозата и след нейното поставяне е свързано основно с трудности на едно хронично състояние и ограниченията наложени от БГД, нейното поддържане и добро диетично съответствие. Лошото хранително придържане е свързано и с лошо качество на живот, но е трудно да се определи кое стои в основата-причината или ефектът на БГД.

При изследване на нашите пациенти посредством телефонно интервю се идентифицираха –две основни групи. Едната съставена от пациенти в процес на доказване на болестта, които се отличават със постепенно самовъзприемане на ГЕ, нейното осъзнаване, социалното и емоционално въздействие, както и мисли за бъдещето. Другата категория се оформят като такива, които се справят с храненето и различни социални ситуации. В групата на справящите се със заболяването се забелязва в сравнение с пациентите с други хронични заболявания, че постепенно приемат диагнозата и започват да вярват, че са по-здрави, защото не консумират нездравословна храна.

Голямата продължителност на симптомите преди диагнозата-стомашно-чревни, неврологични, психиатрични и ко-персистиращи други симптоми са предиктори на понижено качество на живот.

В заключение, през последните години се наблюдава забележимо повишаване познанията за тази болест, както сред лекарите, така и сред широката общественост. Пациентите със стомашни проблеми все още са уязвима група в адаптацията на това хронично състояние, по-специално в социалния им живот. Планираната намеса при диагностицирането и проследяването, безспорно ще подобри адаптацията към състоянието и неговите ограничения. Трябва да

отбележим, че в големи контролирани проучвания за проследяване на ефекта върху качеството на живот, всяка интервенция, като психологическа подкрепа и повторна диетологична консултация все още липсват.

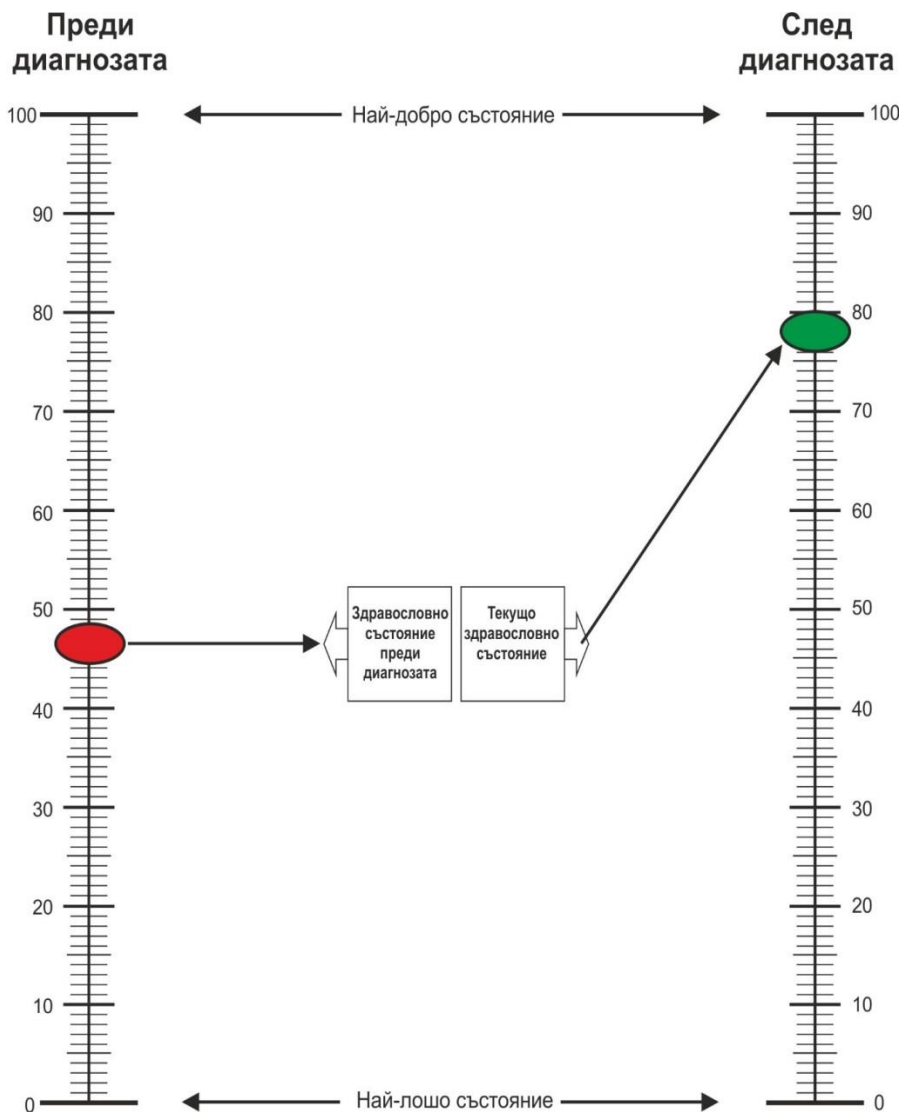
### **5.8.1. ОЦЕНКА НА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ НА ПАЦИЕНТИ С ГЕ**

При пациенти с ГЕ придържането към БГД може да бъде рестриктивно, трудно да се следва и да въздейства сериозно върху качеството на живот. Въпреки че безглутеновите продукти през последните години са налични и последните наредби за храни алергени, промените в етиктирането в рамките на Европейския съюз, изключването на глутен съдържащи храни е затруднено от объркващо етиктиране на храните, ограничена наличност и висока цена на безглутеновите алтернативи.

Във почти всички до сега идентифицирани проучвания е налице тенденция за по-висок процент на наспазване на БГД сред възрастните, диагностицирани в детска възраст, отколкото при тези диагностицирани в зряла възраст. В нашият случай много малък процент от пациентите знаят за болестта си още от детството, което не ни дава основание да направим статистически значими изводи. В унисон с две големи проучвания на италианска група възрастни пациенти, при които е установена корелация между придържането и образователния ценз, както и социално икономическия статус, ние наблюдавахме същата зависимост.

Наблюденията върху знанията за диетата, нагласите свързани с диетолечението, убежденията за важноста на диетичното придържане се свързват в по-голяма степен до чувство на гняв към заболяването, срам или безпокойство при споделяне и вярвания за вредното въздействие на глутена върху общото здравословно състояние.

Възрастова зависимост преди диагнозата - не се наблюдава статистическа зависимост между възрастовите групи по време на диагностицирането.



Фиг. 33. Визуална аналогова скала за самооценка на качеството на живот преди и след диагнозата

Всички възрастови групи съобщават за значително повишено качество на живот по време на изследването, в сравнение с периода преди диагнозата.

В това проучване показахме, че КЖ на хора с ГЕ преди диагнозата, значително се различава от общата популация. Разликата от 0.56 до 0.84 подобно на КЖ на пациенти с инсулт.

Предимството на FQ-5D е, че той е широко ползван генеричен инструмент за КЖ, който позволява сравнение.

Много клинични студии не установяват различия между пациенти с по-тежки клинични симптоми преди диагнозата и случайно открити с незначителна симптоматика по отношение придържането към БГД. Нашите наблюдения показват, че участниците с по-тежки прояви на малабсорбция са по-склонни към стриктно диетично придържане и са по-мотивирани.

Редовното диетично проследяване и обсъждане на заболяването с лекаря, определено е свързано с по-добро диетичното придържане.

Членството на пациентите в групи за подкрепа в Западните общества, чувствително показва по-високи нива на диетично придържане, макар че тази информация не винаги е известна и е трудно да се направят категорични заключения за влиянието на членството. За съжаление липсата на такива общества в България не ни дават основание да направим изводи в тази насока.

Пълното неспазване на БГД е необичайно, но все пак по-наши данни частично не спазване се наблюдава при повече от 50% от изследваните, което е съпоставимо с литературните данни. Известни са редица демографски, психо-социални и културни фактори, свързани с присъединяването към БГД. Тези от тях най-силно свързани с диетичното придържане са познавателни, емоционални, социо-културни фактори и редовно диетично проследяване. Доказателствата обаче в подкрепа на тези заключения са ограничени. Налице е слаба доказателствена връзка между диетичното спазване и практическите затруднения, свързани със сложността на диетата, достъпността до безглутенови алтернативи и степен на образование.

Основното ограничение на нашите изводи е липсата на сравнимост между изследванията от гледна точка на дизайн, методика, дефиниции и измерване на диетичното придържане. Не съществува „**златен стандарт**“ за измерване или наблюдение на диетичното спазване. Хистологичните промени могат да отнемат повече от 12 месеца до възстановяването им след започване на БГД, а и повторните биопсии не винаги са приемлив вариант за наблюдение. Серологичните тестове не са достатъчно чувствителни, за да открият „малки диетични прегрешения“ и тяхната връзка с хистологичните резултати са оспорвани. Оценката от експерт диетолог в областта на

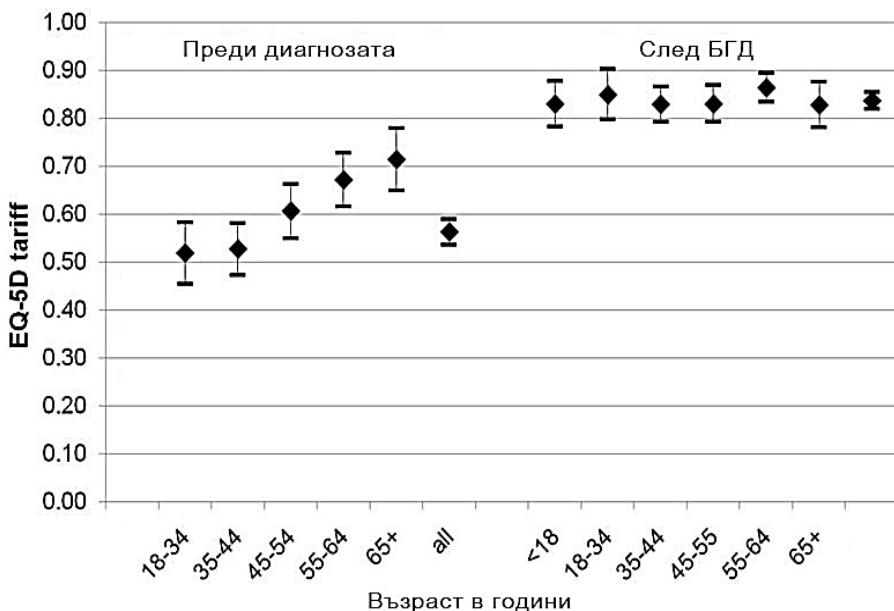


глутеновата ентеропатия се основава на интервю или хранителен дневник и се счита за най-обективен неинвазивен метод за измерване на диетичното придържане. Нещо повече липсата на единодушно мнение от експертите за това какво представлява „строга БГД” е важен клиничен проблем, тъй като концепцията за безопасен праг на глутенов прием и вариациите в индивидуалната поносимост е все още предмет на дебат.

Умишленото или неумишлено диетично неспазване рядко е достатъчно разграничено и може да бъде моделирано по различен начин от различни фактори. Доброто познаване на БГД обикновено е свързано с умишлено неспазване, докато по-ниското образователно ниво и лошо познание не може да даде достатъчно добра представа за глутеновото поглъщане и е вероятна причина за пропуски като непреднамерено поглъщане, ако въобще е забелязано.

С този преглед се опитахме систематично да идентифицираме факторите влияещи върху придържането към БГД при възрастни пациенти. Като такъв той не изследва ефекта на различни равнища на спазване на диетата и не може да даде категорични заключения за дългосрочните клинични резултати на пациентите. Вероятно в бъдеще ще са необходими допълнителни изследвания, за да се разберат обстоятелствата, при които пациентите се отклоняват от БГД и те ще спомогнат да се разработят подходящи и ефективни стратегии за подпомагане на тези, които се нуждаят от подкрепа при тяхното лечение.

Фигура 34 показва нива на здравето, отчетени от анкетираните, по възрастови групи, преди диагнозата и към момента на провеждане на проучването. Нива на здравето са ясно свързани с възрастта преди диагностициране, издигащи се от 0,52 (95% CI 0,45, 0,58) сред хората на възраст 18-34 г., когато се диагностицира до 0,71 (95% CI 0,65, 0,78) сред тези на възраст 65 и повече години при поставянето на диагнозата. Не такива са разликите между останалите възрастови групи в отчетеното качеството на живот по време на проучването. Въпреки това, всички възрастови групи съобщават за значително подобрение в качеството на живот по време на проучването в сравнение с периода преди диагноза



Фиг. 34. Корелация между самооценка качеството на живот и възрастта на пациентите

## 5.9. РЕГИСТЪР НА ПАЦИЕНТИТЕ С ГЕ И ГЧ КЪМ КЛИНИКАТА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ, ХЕПАТОЛОГИЯ И ХРАНЕНЕ

Създаден е регистър на пациентите с глутенова ентеропатия с помощта на Excel. Регистърът съдържа подробна информация за най-важните показатели и данни от проведените изследвания. Позволява да се направи обобщена извадка за всеки пациент. Информацията се извлича от множество таблици посредством ЕГН. За улеснено намиране на номера на всеки пациент е създаден филтър за търсене по имена, адрес и др.

Инструментите на Excel позволяват лесното надграждане на регистъра и добавянето на нови данни и рапорти.

## 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глутеновата ентеропатия е уникално автоимунно заболяване.

Освен в детската възраст през последните двадесет години се наблюдава широкото и разпространение дори и в напреднала възраст.

Класическите симптоми на малабсорбция, постепенно отстъпват място на олиго и без симптомните форми.

Серологичните тестове не винаги са с висока диагностична точност. Дуоденалната биопсия обикновено има лека атрофия и лимфоцитарен ентерит.

Диагностицирането изисква мултидисциплинарен подход и тясно сътрудничество между гастроентеролог, диетолог, невролог, патолог.

Безглутеновата диета си остава крайъгълен камък в лечението на болестта. Мониторинг, обучение и образование трябва да съпътстват пациентите през целия им живот.

Строгото диетично спазване, води до възстановяване на вилозната атрофия.

Диетичното неспазване е най-честата причина за лошо контролиране на заболяването.

Забавянето на диагнозата и не навременното включване на БГД могат да доведат до редица свързани усложнения, включително и малигнени компликации.

Доброто познаване на болестта, с нейните особености и високата степен на клинично подозрение, за в бъдеще ще ни осигури правилна диагноза и успешно лечение.

С обединени мултидисциплинарни усилия ще дадем възможност на пациентите да постигнат пълно възстановяване, качествена социална адаптация и по-високо качество на живот.

## 7. ИЗВОДИ

Въз основа на резултатите от клиничното наблюдение могат да се направят следните изводи:

1. Глутеновата ентеропатия е една от най-честите имуномедиирани заболявания, с превес на женския пол.

В нашето наблюдение съотношението жени: мъже е 2,3:1.

2. Установихме забавяне на диагнозата със средно 72 месеца, което се дължи на разнообразните клинични симптоми, маските на болестта и множество комплицирани съпътстващи заболявания.

3. Въпреки че серологичното изследване си остава средство на първи избор при наличие на клинично подозрение – 5,35% от изследваните случаи са серонегативни и се запазват при повторно изследване 6 месеца след диагностицирането.

4. Субективните оплаквания, проявите на малабсорбция бързо отзвучават след включване на безглутенова диета.

5. Промените в лабораторните показатели имитират други заболявания, но в съчетание с имунологичните изследвания насочват към правилната диагноза. На фона на БГД се нормализират в първите 6 месеца след лечението.

6. Парциалната атрофия в стадий Marsh IIIa бележи по-висока степен на хистологично възстановяване – 92,68%, срещу 82% и 84% за пациенти с лезии по Marsh IIIb и Marsh IIIc. Пациенти с лезии Marsh II, въпреки че не отговарят на критериите за диагностициране, са с редуцирани, почти липсващи симптоми и добър клиничен отговор на безглутенова диета.

7. Образователната програма с новодиагностицираните, динамичното наблюдение, представено от регулярни диетологични консултации в рамките на първите 3, 6 и 12 месеца след диагностицирането, корелират с оценката при контролните биопсии. Те са особено важна част от комплексната оценка на пациентите. Повлияване на симптомите, негативизиране на имунологичните тестове, както и контролните биопсии са задължителни за идентифицирането на липса на отговор от диетолечението.

8. Употребата на въпросници за изследване качеството на живот, може да ни даде цялостна представа за отражението на болестта върху живота на пациентите.

9. Най-голямо значение при формирането на общата оценка на качеството на живот на пациентите с Глутенова ентеропатия има емоционалното състояние на индивида.

10. Хранителното образование от обучени професионалисти е най-подходящата стратегия за постигане на здравословен безглутенов живот.

## **8. ПРИНОСИ**

### **Приноси с оригинален научно-приложен характер:**

1. За първи път в България е извършена цялостна характеристика на група от 112 възрастни пациенти с Глутенова ентеропатия.
2. За първи път в България се предлага оригинален алгоритъм за диагностика, проследяване и обучение на болни с Глутенова ентеропатия.
3. За първи път в България се проучват детайлно клиничните симптоми, придружаващи заболявания и някои демографски признаци и се извежда комплексен подход за ранна диагностика.
4. За първи път у нас са разработени въпросници за изследване хранителния статус на пациентите с ГЕ.
5. Разработени и предложени са стратегии за своеобразен скрининг на пациентите в доболничната помощ.
6. Извършена е оценка на факторите оказващи влияние върху качеството на живот.
7. Разработена е диетична стратегия за мониторинг, обучение и образование на пациенти с Глутенова ентеропатия.
8. Създаден е регистър към клиниката по Гастроентерология, хепатология и хранене.

## **СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

1. **Грудева Л.**, Искрен Коцев, Проследяване на пациенти с Глутенова ентеропатия - важен етап от комплексното лечение, електронен сайт Lekaribg.net, 20.10.2015 г.

2. **Грудева Л.**, Наясно ли сме, че остеопорозата и глутеновата ентеропатия са свързани? Списание GP News бр.10/185/година 16.10.2015 г. ISSN 131-4727

3. **Грудева Л.**, Многото лица на Глутеновата ентеропатия, Списание GP News бр.10/185/година 16.10.2015 г. ISSN 131-4727

## **НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ И ДОКЛАДИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

1. **Грудева Л.**, Как спазмомен помощна за доказване на диагнозата глутенова ентеропатия“, Симпозиум Berlin-chemie, март 2014 г., хотел ”Болярски”, В.Търново

2. **Грудева Л.**, Глутенова чувствителност - мит или реалност, V национална конференция по хранене, май 2015, к.к.,Свети Константин и Елена”

3. **Грудева Л.**, Клиничен случай на глутенова евтеропатия рефрактерна на лечение с безглутенова диета, гастрофорум новости, Варна, ноември 2014, к.к.”Слънчев ден”

4. **Грудева Л.**, Глутенова ентеропатия – лечение, гастрофорум новости, Варна, ноември 2014, к.к.”Слънчев ден”

5. **Грудева Л.**, Достатъчна ли е безглутеновата диета при лечение на глутеновата ентеропатия, гастрофорум новости, Варна, ноември 2015, к.к.”Слънчев ден”

***С благодарност към всички, които допринесоха този труд да се осъществи:***

*- на моя научен ръководител проф. д-р Искрен Коцев д.м.н за оригиналните идеи, напътствията и помощта.*

*- на проф. д-р Красимир Иванов д.м.н - Ректор на Медицински университет-Варна за предоставената ми възможност за професионална изява и неоценимата помощ.*

*- на проф. Кирил Христозов д.м. ръководител на клиниката по Ендокринология и болести на обмяната – МБАЛ „Св.Марина” за ценната помощ и подкрепа.*

*- на доц. д-р Мария Атанасова д.м. за професионалните напътствия и подкрепата.*

*- на колегите от клиниката по Гастроентерология, Клинична лаборатория, Обща и клинична патология, Имунологична лаборатория, Катедрата по образна диагностика и лъчелечение - за прецизната работа и помощ.*

*- на доц. д-р инж. Георги Антонов - декан на Машинно-Технологичен факултет - Технически Университет -Варна за професионалните напътствия и помощта.*

*- на инж. Петя Антонова - за безценната помощ, професионализъм и куража, който ми даде.*

*На моето семейство за изключителното търпение и обичта към мен.*